Scanned with OKEN Scanner

SOCIETATEA ROMANA DE PNEUMOFTIZIOLOGIE
SRPF

PNEUMOFTIZIOLOGIA

VOLUM XLI
Nr. 2-3
1992

REVISTA SOCIETATII ROMANE DE
PNUMOFTIZIOLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

PNEUMOFTIZIOLOGIA

Revista Societății Române de Pneumoftiziologie

Adresa: Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta"
Sos. Viilor nr. 90, sector 5, cod 75239, București

Cont virament: Banca Română pentru Dezvoltare
sucursala municipiului București
Lei: 4620696063883 Valută: 1560896063883

Volumul XLI nr. 2–3 aprilie–septembrie 1992

Colegiul de redacție:

Redactor șef: P. Stoicescu
Secretari de redacție: Elmira Ibraim, Anca Macri
Editor: N. Evian

Membri: G.Algeorge, C.Anastasatu, Olga Anastasatu, O.Bercea, M.Bogdan, E.Corlan, C.Didilescu, St.Duțu, C.Ionescu (Iași), V.Mangiulea, C.Marica, Delia Marta, T.Mihăiescu (Iași), P.Mihăilescu, Gh.Murgoci.

SUMAR

LUCRĂRI ORIGINALE

P.Stoicescu, Doina Defta, Ileana Rădulescu, I.D.Petrui
Perspective terapeutice ale bolnavilor depistați cu cancer bronhopulmonar .79
C.Didilescu, C.Marica, M.Jalbă
Aspecte epidemiologice ale pleureziilor tuberculoase în România 83
N.A.Pisel, A.Popa, I.D.Petrui, Emilia Tabacu
Considerații asupra incidenței bolilor cronice respiratorii în județul Hunedoara și a afecțiunilor internate în secția de pneumoftiziologie Deva 89
V.Guidea, I.Todea
Incidența pierderii capacității de muncă prin boli respiratorii cronice într-un teritoriu din județul Hunedoara 93
C.Marica, Mirela Mitrea, Ileana Rohan, C.Anastasatu
Eficacitatea etambutolului comparativ cu a streptomicinei în faza inițială cvadruplă a regimurilor de scurtă durată 99

REFERATE GENERALE

Didi Surcel
Radicali liberi în silicoză 103
Eug. Păunescu
SIDA și Tuberculoza: procese imunopatogene 113
Gabrielle Pauli, J.C.Bessot
Methodes diagnostiques de l'asthme allergique 119
Fl.Mihălțan
Oxigenoterapia de lungă durată la domiciliu 125

CAZURI CLINICE

Gh. Murgoci
Abces subcutanat toracic determinat de aspirarea unui spic de grîu 131
Vl.Dobre
Particularități ale infecțiilor bacteriene respiratorii la 8 bolnavi cu imunodeficite umorale 135
Emilia Tabacu, St.Duțu, P.Stoicescu
Determinări pulmonare în cadrul sclerodermiei 141

ÎN AJUTORUL PRACTICIANULUI

P.Stoicescu
Diagnosticul bolilor interstițiale pulmonare 145

Scanned with OKEN Scanner

Graziella Bistriceanu
Diagnosticul de rutină al sindromului obstructiv distal 153
A XIV-a Conferință Națională de Pneumoftiziologie. Masă rotundă: Chimioterapia supurațiilor bronhopulmonare 159

ACTUALITĂȚI — CRONICI — RECENZII

P.Stoicescu
European Respiratory Society — Congresul anual — Viena 29.VIII.–03.IX. 1992 173
C.Anastasatu
Actualități privind tuberculoza
Olga Anastasatu, C.Anastasatu
Actualități privind astmul bronșic la copil
Poliana Leru
Actualități privind lavajul bronhoalveolar
Alina Andreea Ionescu
Un raport internațional privind diagnosticul și tratamentul astmului bronșic 181
Fl.Mihălțan
Al 35-lea Congres al Societății germane de pneumologie. O nouă apropiere est-vest 182
G.Algeorge
Al 15-lea Congres al Academiei Europene de alergologie și imunologie clinică (EAACI) — Paris 10–15 mai 1992 183
Fl.Mihălțan
Diagnosticul Pneumologic — Rudolf Ferlinz — recenzie
Tematica pentru susținerea examenului de confirmare ca medic principal în specialitatea pneumoftiziologie 185

DIN ACTIVITATEA SRPF

C.Didilescu — Simpozion interjudețean de pneumoftiziologie
C.Didilescu — Cronică: Sesiuni de comunicări științifice — Argeș, Bacău, Galați, Brașov
O.Bercea, Delia Marta — Oaspeți elvețieni ai SRPF
Miron Bogdan — Al 2-lea Colocviu franco-român de pneumologie — București 26–28.XI.1992

Scanned with OKEN Scanner

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

P.Stoicescu, Doina Defta, Ileana Rădulescu, I.D.Petrui, Emilia Tabacu
Analysis of therapeutical possibilities in patients with pulmonary cancer on case finding 79
C.Didilescu, C.Marica, M.Jalbă
Epidemiological aspects of tuberculous pleurisies in Romania 83
N.A.Pisel, A.Popa, I.D.Petrui
Considerations on the incidence of chronic respiratory diseases in the district of Hunedoara and on the type of disease cases hospitalized in the Pneumophthisiology department of the Deva Hospital 89
V.Guidea, I.Todea
Incidence of work disability through chronic respiratory diseases within an area of Hunedoara district 93
C.Marica, Mitrea Mirela, Ileana Rohan, C.Anastasatu
Efficacy of Ethambutol (EMB) in comparison with that of Streptomycin (SM) during the initial quadruple phase of short- term chemotherapy regimens .. 99

GENERAL REVIEWS

Didi Surcel
Free radicals in silicosis 103
Eug. Păunescu
AIDS and tuberculosis: immunopathogenic processes 113
Gabrielle Pauli, J.C.Bessot
Diagnostic methods in allergic asthma 119
Fl.Mihălțan
Long-term oxygenotherapy at patient's residence 125

CASE REPORTS

Gh.Murgoci
Thoracic subcutaneous abscess caused by the inhaling of a wheatear in a child aged 9 years 131
Vl.Dobre
Particularities of bacterial respiratory infections in patients with humoral immunodeficits 135
Emilia Tabacu, St.Duțu, P.Stoicescu
Pulmonary determinations in scleroderma 141

TO THE PRACTITIONER

P.Stoicescu
Diagnosis of interstitial lung diseases 145

Scanned with OKEN Scanner

Graziella Bistriceanu
Routine diagnosis of distal obstructive syndrome (DOS) 153
The 14-th National Conference of Pneumophthisiology. Round table: Chemotherapy of bronchopulmonary suppurations 159

CURRENT EVENTS — CHRONICLES — REVIEWS

P.Stoicescu
European Respiratory Society — Annual Congress, Vienna 29 August–3 September 1992 173
C.Anastasatu
New data on tuberculosis
Olga Anastasatu, C.Anastasatu
New data on bronchial asthma in children
Poliana Leru
New data on bronchoalveolar lavage
Alina Andreea Ionescu
International report on the diagnosis and treatment of bronchial asthma .. 181
Fl.Mihălțan
The 35-th Congress of the German Society of Pneumology. A new East-West rapprochement 182
G.Algeorge
The 15-th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Paris 10–15 May 1992 183
Fl.Mihălțan
Pneumological diagnosis—Rudolf Ferlinz (review)
Items for senior physician graduation in pneumophthisiology 185

SRPF ACTIVITY

C.Didilescu — Inter-districtual Symposium of Pneumophthisiology
C.Didilescu — Chronicle - Sessions of scientific communications — Argeș, Bacău, Galați, Brașov
O.Bercea, Delia Marta — Swiss guests of SRPF
Miron Bogdan — The 2nd French-Romanian Colloquy of Pneumology, Bucharest 26- 28 November 1992

Scanned with OKEN Scanner

Stimate coleg,

În dorința de a găsi cele mai bune soluții pentru prezentarea activității științifice a specialiștilor pneumoftiziologi de la noi din țară și totodată de a face din revista "Pneumoftiziologia" un mijloc de informare permanentă, colegiul de redacție a adus unele modificări de conținut și prezentare a materialelor.

Revista intrînd în circuitul internațional de informare medicală necesită o exigență sporită din partea autorilor și întocmirea lucrărilor trimise spre publicare. Referenții desemnați de către colegiul de redacție pentru avizarea publicării lucrează conform unei metodologii menite să asigure o calitate corespunzătoare standardelor internaționale lucrărilor ce urmează a fi publicate.

In optica colegiului de redacție primează calitatea lucrărilor publicate și mai puțin numărul acestora.

Pe lîngă rubricile de tradiție: referate generale, lucrări originale etc. s-au creat și altele noi după cum urmează:

- IN AJUTORUL PRACTICIANULUI unde se vor publica puneri la punct utile pentru diagnosticul și tratamentul bolilor respiratorii, materialele fiind destinate tuturor categoriilor de medici secundari sau specialiști pneumoftiziologi sau interniști care doresc să se instruiască pe diverse probleme de practica pneumologică modernă.

- Rubrica ACTUALITATI, CRONICI, RECENZII, REFERATE este astfel întocmită încît să putem prezenta cititorilor manifestări științifice și achiziții recente în domeniul pneumoftiziologiei.

- SCRISOARE CATRE REDACTIE menită să asigure un dialog util între autori și cititori.

Începînd cu anul 1993 colegiul de redacție va acorda un premiu anual pentru cea mai bună lucrare publicată în revista "Pneumoftiziologia", premiul constînd într-o diplomă și o sumă în lei echivalentă cu 25 de dolari SUA la cursul existent la data acordării premiului.

Credem că sîntem în asentimentul dumneavoastră în sensul celor de mai sus și că ne veți acorda sprijinul necesar în realizarea deziderateloror propuse.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Revista este editată cu sprijinul A.M.R.

Scanned with OKEN Scanner

Pneumoftiziologia vol XLI, nr. 2-3, 1992

LUCRĂRI ORIGINALE

Perspective terapeutice ale bolnavilor depistați cu cancer bronhopulmonar

P. STOICESCU*, DOINA DEFTA†, ILEANA RĂDULESCU†, I.D.PETRUI†, EMILIA TABACU§

Analizînd retrospectiv 405 bolnavi depistați cu cancer bronhopulmonar, au fost evaluate posibilitățile terapeutice în momentul stabilirii diagnosticului.

A fost de asemenea analizată atitudinea terapeutică indicată de criterii prestabilite și conduita terapeutică adoptată.

Se remarcă proporția redusă (25 %) a bolnavilor care aveau perspective terapeutice favorabile în momentul depistării, precum și proporția impresionantă (75 %) a cazurilor depistate în stadii depășite terapeutic.

Se comentează o serie de neconcordanțe între terapia recomandată și cea aplicată.

Cuvinte cheie: *cancer bronhopulmonar, clasificare TNM, depistare, atitudine terapeutică*

Une analyse retrospective sur 405 malades avec cancer pulmonaire au dépistage a permis l'évaluation des possibilités thérapeutiques au moment de l'établissement du diagnostic. On a analysé aussi l'attitude thérapeutique indiquée par des critères pré-etablis ainsi que la conduite thérapeutique adoptée. On remarque la proportion réduite (25 %) des malades qui ont eu des perspectives thérapeutiques favorables au moment du dépistage, aussi bien que la proportion impressionante (75 %) des cas dépistés dans des phases dépassées du point de vue thérapeutique.

On commente une série de non-concordances entre la thérapie recommandée et celle appliquée.

Mots-clés: *cancer bronchopulmonaire, classification TNM, dépistage, attitude thérapeutique.*

By means of a retrospective analysis on 405 cases found out as having bronchopulmonary cancer, the therapeutical possibilities on fixing the diagnosis were evaluated. The therapeutical attitude indicated by pre-established criteria and the therapeutical line adopted were also analysed. The low percentage (25 %) of cases with favourable therapeutical perspectives at case finding, as well as the high percentage (75 %) of cases found out in stages therapeutically beyond treatment are pointed out. Several non-concordances between recommended and applied therapies are discussed.

Keywords: *bronchopulmonary cancer, TNM classification, case- finding, terapeutical attitude.*

Cancerul bronhopulmonar (CPB) ete o boală în plină extensie, îndeosebi în țările industrializate și în care practica fumatului cunoaște o răspîndire importantă (1). CPB reprezintă principala cauză de deces prin boli neoplazice la bărbați și, probabil, în curînd, va ocupa primul loc și la femei (2).

Momentul depistării CPB declanșează o serie de probleme de conduită terapeutică, datorită evoluției în general nefaste a localizării la acest nivel a neoplasmului.

Eficacitatea discutabilă pentru unele tipuri histologice, a chimio- și radioterapiei, precum și existența frecventelor diseminări la distanță în momentul depistării, au făcut pe unii autori să afirme că, în momentul în care CBP este evidențiabil radiologic, este deja depășit din punct de vedere terapeutic.

Această afirmație, chiar dacă este întrucîtva exagerată, măsoară dificultatea remarcabilă care intervine în aprecierea perspectivelor terapeutice și implicit limitele acestor posibilități în momentul depistării CBP.

Studiul de față, bazat pe analiza retrospectivă la o serie de bolnavi depistați cu CBP în cursul internării în Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" București în anul 1991 și-a propus să analizeze, în baza unor criterii prestabilite legate de tipul histologic, de stadializarea făcută pe baza clasificării TNM, de rezervele funcționale pulmonare și de eventualele afecțiuni asociate care contraindică intervenția operatorie, posibilitățile terapeutice la momentul dat.

Studiul retrospectiv ne-a permis de asemenea comparația dintre atitudinea terapeutică indicată de criteriile respective și conduita terapeutică adoptată.

* Clinica de Pneumologie UMF—București
† Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta"—București
‡ Sanatoriul de Pneumoftiziologie Brad—Hunedoara
§ Spitalul de boli pulmonare Breaza—Prahova

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I: **Repartiția bolnavilor în funcție de sex, mediu și grupa de vîrstă**

	Mediul		Grupe de vârstă						
SEX	U	R	<20	21–30	31–40	41–50	51–60	>60	TOTAL
B	163	174	2	1	13	54	129	138	337
F	45	23	0	3	6	12	14	23	68
TOTAL	208	197	2	4	19	66	153	161	405
			6,2 %			93,8%			

Material și metodă

Au fost analizate documentele medicale înscrise în foile de observație de la 740 de bolnavi internați, al căror diagnostic de externare a fost "neoplasm bronhopulmonar".

Din totalul celor 740 de bolnavi, au fost reținute numai cazurile cu neoplasm primitiv, la prima internare, eliminîndu-se cele la care diagnosticul de cancer era improbabil, precum și cele la care documentația medicală era incompletă, rămînînd în studiu numai 405 bolnavi.

Rezultate

Repartiția bolnavilor internați pe grupe de vîrstă a fost următoarea (tabelul I).

Urmărind tabelul se constată că din totalul pacienților, pînă la 40 de ani figurează 6,2 %, iar peste 40 ani — 93,8 %. In funcție de sex, repartiția cazurilor a fost următoarea: 337 (83,2 %) bărbați și 68 (16,8 %) femei. Ținînd cont de mediu, distribuția a fost următoarea: 208 (51,4 %) proveneau din mediul urban și 197 (48,6 % din mediul rural. Repartiția în funcție de sex și mediu a bolnavilor evidențiază o proporție mai mare a cancerului bronhopulmonar la femeile provenite din mediul urban (45 — 66,2 % de cazuri), pe cînd la bărbați, diferențele au fost nesemnificative: 174 (51,6 %) din rural și 163 (48,4 %) în urban.

Au fost confirmați citohistologic 161 bolnavi, (39,8 %) din care 61 numai citologic, diagnosticul fiind numai de malignitate, fără a se putea stabili tipul histologic.

Din cele 100 de cazuri confirmate histologic; 40 au fost cancere epidermoide, 34 adenocarcinoame, 16 cancere cu celule mici, 9 cancere cu celule mari și un caz de cancer bronșioloalveolar. Analiza tipurilor histologice în funcție de mediul de proveniență al bolnavilor a evidențiat o proporție mai mare a cancerului epidermoid la bărbații proveniți din mediul rural (48,1 %) față de adenocarcinom (29,6 %), în timp ce în urban proporțiile la aceste două forme histologice sînt sensibil egale. Se semnalează de asemenea frecvența mai mare a adenocarcinomului la femei, indiferent de mediul de proveniență (la 7 din 12 cazuri). Numărul foarte mic de cazuri nu ne permite concluzii certe.

Criteriul principal pe baza căruia s-a apreciat perspectiva terapeutică a fost stadializarea rezultată din clasificarea TNM (3) în momentul depistării (înaintea aplicării mijloacelor terapeutice). Clasificarea TNM s-a întocmit pentru toate formele de neoplazii bronhopulmonare "small și non-small", chiar dacă pentru cancerul cu celule mici această clasificare nu este recomandată.

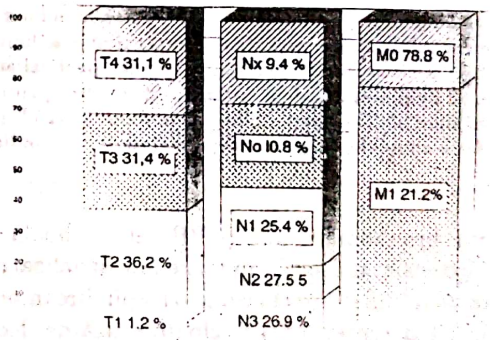


Figura 1: Clasificarea TNM la depistare (distribuția procentuală).

Am găsit date suficiente pentru a încadra în această clasificare 331 bolnavi. Repartiția în funcție de această clasificare și stadializarea sunt ilustrate în fig 1.

Se remarcă proporția extrem de redusă a bolnavilor cu T_1 (1,2 %) și în stadiul I (5,1 %). Se remarcă de asemenea proporția impresionantă (74,9 %) de bolnavi aflați la depistare în stadiile III și IV.

Clasificarea TNM, în măsura în care numai o mică parte din bolnavi a putut efectua tomografie computerizată (4), (5), ecografie abdominală, rezonanță magnetică nucleară, s-a făcut pe criterii clinice, existînd cu

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II: **Terapia recomandată și cea adoptată în cursul internării**

STADIUL SI NR. CAZURI	Terapie recomandată				Terapie adoptată			
	OPERABIL	RADIO + CHIMIO-TERAPIE	CHIMIO-TERAPIE	SIMPTO-MATIC	OPERABIL	RADIO + CHIMIO-TERAPIE	CHIMIO-TERAPIE	SIMPTO-MATIC
I	17	0	17	0	4	0	4	9
17	100%				0%	23%		
II	49	1	15	1	28	1	20	17
66	74.2%			1.5%	42%			
III	20	25	138	53	18	22	118	79
178	12.3%			29.7%	10.1%			
IV	0	0	0	70	3	1	15	51
70				100%	4.2%			72.5%

siguranță riscul unui infradiagnostic în ceea ce privește frecvența metastazelor regionale și la distanță.

Avînd în vedere stadializarea TNM, analiza indicației terapeutice stabilite de noi, în baza criteriilor menționate în capitolul introductiv este ilustrată în tabelul II. Comparativ este înregistrată atitudinea terapeutică adoptată în cursul internării.

Valori contradictorii se constată în stadiile I și II, în special pentru bolnavii apreciați ca operabili. Astfel au fost operați în proporție de numai 23 % în stadiul I, respectiv 42 % în stadiul II. In schimb, în stadiul IV, bolnavi depășiți ca posibilități terapeutice — au fost totuși operați 4,2 % din ei.

Analiza bolnavilor cu stadii avansate de cancer bronhopulmonar: T_3, T_4, N_2, N_3, M_1, cazuri la care intervenția operatorie poate fi luată în considerare, cel mult, cu scop paliativ (fig. 2) a demonstrat că din totalul celor 248 de bolnavi cuprinși în stadiile respective au fost operați 21 (8,4 %), doar la 3 dintre ei scopul paliativ al operației fiind justificat.

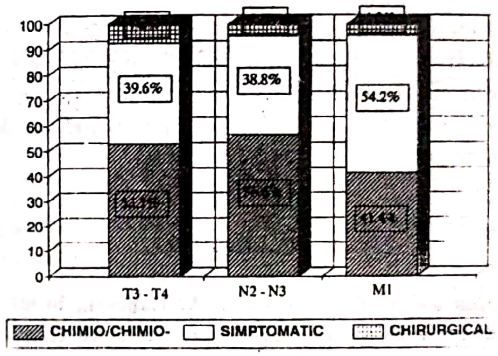


Figura 2: Atitudinea terapeutică adoptată la bolnavii cu cancer avansat.

Discuții

Repartiția cazurilor studiate pe grupe de vîrstă și sex concordă cu datele găsite în literatură. Se remarcă astfel proporția ridicată a femeilor cu CBP din mediul urban față de cele din mediul rural (raportul U/R = 2/1). Cauzele posibile care ar putea explica acest fenomen ar fi incidența crescută a fumatului la femeile din mediul urban, ca și antrenarea în proporție mai mare în activitatea industrială și implicit expunerea suplimentară la noxe respiratorii.

Frecvența tipurilor histologice de CBP la bolnavii internați corespunde datelor din literatură (6), dominînd cancerul epidermoid la bărbați și adenocarcinomul la femei (7),(8). Analizînd tipurile histologice în funcție de mediul de proveniență al bolnavilor, am remarcat o proporție mai mare a cancerului epidermoid la bărbații din mediul rural (48,1 %) față de adenocarcinom (29,6 %), în timp ce în urban proporțiile acestor două forme histologice sînt sensibil egale (35,3 %, respectiv 32,3 %). Acestor rezultate din studiul nostru nu le-am găsit corespondent în literatura de specialitate studiată. Studiul a remarcat de asemenea proporția extrem de redusă a bolnavilor depistați în stadii operabile (stadiul I — 5,1 %, stadiul II — 19,9 %), în discordanță cu proporția impresionantă a cazurilor depistate în stadiile III și IV (74,9 %). Rezultatele noastre confirmă, din păcate, datele din literaturaă (6) și anume că în jur de 70 % din bolnavii cu CBP au metastaze în momentul precizării diagnosticului, iar o treime din aceștia au simptome inaugurale determinate de metastaze (Selawry și Hansen, 1982, Spiro, 1984, citați de Voiculescu) (2).

Scanned with OKEN Scanner

Studiul comparativ dintre indicația terapeutică ce s-ar fi impus (în baza criteriilor mai sus menționate) și conduita adoptată în clinică au relevat o serie de neconcordanțe, vizînd cu precădere indicația operatorie.

Atitudinea terapeutică adoptată la bolnavii cu cancer avansat (T_3, T_4, N_2, N_3, M_1) (fig.2) relevă procentul crescut de bolnavi care au beneficiat de chimioterapie (62,8 %), precum și procentul demn de sesizat al bolnavilor încadrați în aceste stadii și care au fost operați (7,2 % din cazurile T_3, și T_4 și 4,2% din cei cu M_1).

În concluzie, studiul efectuat de noi demonstrează limita remarcabilă a posibilităților terapeutice la bolnavii cu cancer bronhopulmonar în momentul depistării (9), precum și faptul că o parte din cei care ar putea beneficia de acțiuni terapeutice eficace sînt privați de acestea prin temporizări nejustificate sau atitudini terapeutice inadecvate.

Se evidențiază astfel necesitatea depistării precoce și a codificării atitudinii terapeutice în funcție de o evaluare corectă a extensiei procesului patologic, în ideea ameliorării procentului celor care pot beneficia de un tratament eficace.

Bibliografie

1. **Anastasatu C, Eskenasy A,** Cancerul bronhopulmonar, *în colecția de Caiete metodologice "Enciclopedia oncologică", sub red Chiricuță C, vol. 116, Cluj-Napoca, 1986, p. 19.*
2. **Voiculescu M,** Cancerul pulmonar, *în Actualități în medicina internă, sub red. Șuteanu Șt., Ed. Medicală, București, 1988, p.180.*
3. **Bercea O,** Clasificarea internațională TNM a cancerului bronhopulmonar, *Pneumoftiziologia 1988; 37: 193–202.*
4. **Mihălțan Fl,** Contribuții în diagnosticul radioclinic și histopatologic și la prognosticul actual al neoplasmului bronhopulmonar, *Teză de doctorat, București, 1991, p. 5–15 și 74–92.*
5. **Marta Delia, Stoicescu P, Popescu Gilda, Popescu FL, Bercea O, Moisin L, Ene V, Georgescu S,** Contribuția tomografiei computerizate în stabilirea conduitei terapeutice a cancerului pulmonar, *Pneumoftiziologia 1991; 40: p. 15–19.*
6. **Chute Ch G et al,** Preseting conditions of 1539 population - based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont, *Cancer 1985; 2107: 56.*
7. **Andrews J L Jr, et al,** Lung cancer in women, Lahey Clinic experience 1957–1980, *Cancer 1985; 55: 2894.*
8. **Berlin N I et al,** The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Programe. Results of the initial screen Ex prevalence, Early lung cancer detection, Introduction. *Amer Rev Resp Dis 1984; 130: 545.*
9. **Tredaniel J, Stucker I, Migaud I, Hirsch A,** Dépistage du cancer bronchique. Réalités et perspectives. *Rev Mal Respir 1991; 8: 543.*

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte epidemiologice ale pleureziilor tuberculoase în România *

C.Didilescu† M.Marica† M.Jalbă†

O dată cu reorganizarea rețelei de specialitate în România, survenită după 1948, se acumulează treptat mai multe date legate de supravegherea epidemiologică a teritoriului, inclusiv cele privitoare la pleureziile tuberculoase. Incidența pleureziilor tuberculoase înregistrează în intervalul 1958–1985 o scădere de la 30,7 la 4,2 $^0/_{0000}$, după care a urmat o "stagnare" concretizată între 1986 și 1989 printr-o incidență de 4,3 $^0/_{0000}$. In anul 1990 incidența pleureziei tuberculoase a atins 6,8 $^0/_{0000}$. Ponderea localizării pleurale între localizările respiratorii s-a menținut în anii 1960–1980 între 15 și 13 %, ulterior diminuînd pînă la 7,9 % în 1989. Pe grupe de vîrstă, incidența pleureziei tuberculoase se menține în 1990 (ca și în 1972, 1980 și 1985) la nivelul cel mai ridicat (19,1 $^0/_{0000}$) la vîrsta de 20–40 ani.

Imperativul momentului îl constituie optimizarea diagnosticului etiologic al pleureziilor prin creșterea accesibilității la investigații histopatologice (puncție biopsie pleurală) și bacteriologice.

Cuvinte cheie: *pleurezii tuberculoase, epidemiologie, diagnostic etiologic*

La réorganisation du réseau de spécialité en Roumanie, survenue après 1948, a permis l'accumulation successive de plusieurs informations sur la surveillance épidémiologique du territoire, y compris sur les pleurésies tuberculeuses. L'incidence des pleurésies tuberculeuses a baissé de 30,7 $^0/_{0000}$ à 4,2 $^0/_{0000}$ dans l'intervalle 1958–1985. Cette baisse a été suivie par "une stagnation" exprimée par une incidence de 4,3 $^0/_{0000}$ pour 1986 - 1989, l'incidence de ces pleurésies a atteint 6,8 $^0/_{0000}$. Le poids des localisations pleurales parmi les localisations respiratoires s'est maintenu à 15–13 % pendant 1960–1980 et a diminué jusqu'à 7,9 % en 1989. Par groupes d'âge, l'incidence de la pleurésie tuberculeuse a été en 1990 (de même qu'en 1872, 1980 et 1985) au plus haut niveau (19,1 $^0/_{0000}$) à l'âge de 20 - 24 ans. L'impératif du moment actuel est celui d'améliorer le diagnostic étiologique des pleurésies par l' extension de l'accesibilité à l'investigation histopathologique (ponction biopsie pleurale) et bactériologique.

Mots-clés: *pleurésie, tuberculose, epidémiologie.*

The re-organization of the Tb network in Romania, which took place after 1948, made possible a gradual accumulation of a number of data on the epidemiological surveillance of the territory, including the tuberculous pleurisies. The incidence of tuberculous pleurisies showed a decrease from 30.7 $^0/_{0000}$ to 4.2 $^0/_{0000}$ between 1958 and 1985, followed by a "stagnation" at 4.3 $^0/_{0000}$ for 1986–1989. In 1990, the incidence of Tb pleurisy reached 6.8 $^0/_{0000}$. The weight of pleural localization among the respiratory ones was maintained 15%–13% for 1960–1980, with a subsequent diminution up to 7.9 % in 1989. By age-groups, the incidence of Tb pleurisy was at its highest level (19.1 $^0/_{0000}$) at the age of 20–24 years in 1990 (as well as in 1972, 1980 and 1985). The present time imperative is the improving of the etiological diagnosis of pleurisies by a larger accesibility to the histhological (pleural biopsy puncture) and bacteriological investigations.

Key-words: *pleurisy, tuberculosis, epidemiology.*

A nu accepta că datele de care dispunem privind frecvența pleureziilor tuberculoase în România, date cu caracter statistic mai îndepărtat sau mai recent, au un caracter de aproximație, comportă un risc care decurge din faptul că diagnosticul etiologic al acestora a lăsat și continuă încă să lase de dorit. Datele clasice sînt unanim de acord că exsudatul precoce se întîlnește cu o frecvență mai mare la adult decît la sugar sau la copilul mic primoinfectat. Sursele de informație privind aspectele epidemiologice din trecut ale pleureziilor tuberculoase la scara întregului teritoriu al țării sînt reduse, practic inexistente, cîteva consemnări disparate fiind de interes, totuși, regional.

Se pot cita în acest sens lucrările lui Munteanu și colab. (1) pe 96 de cazuri de pleurezii serofibrinoase tuberculoase internate în decurs de 10 ani în Clinica infantilă Cluj, ale lui Bălănescu și Șaim (2) care, la examinarea a 1 110 locuitori ai unei comune din județul Buzău, au diagnosticat un număr de 5 pleurezii apreciate apoi ca bacilare etc.

O dată cu reorganizarea rețelei de specialitate și cu crearea Institututlui de ftiziologie, survenite după 1948, încep să se acumuleze treptat mai multe date legate de supravegherea epidemiologică a teritoriului, inclusiv privind pleureziile tuberculoase în România.

Astfel, în intervalul 1950–1956, cercetările avînd drept obiectiv diferitele forme de tuberculoză înregistrate la 20 dispensare raionale (conform modelului de organizare administrativ-teritorială din această perioadă) au relevat o creștere a ponderii pleureziilor tu-

*Lucrare prezentată la Simpozionul interjudețean de pneumologie, 24–25 septembrie 1992, Brad.

†Institutul de pneumoftiziologie "Marius Nasta" — București

Scanned with OKEN Scanner

berculoase printre acestea, de la 5,7 % în 1950 la 12,7 % în 1956.

Începînd din 1958, deja există informații care permit aprecieri mai pertinente din punct de vedere epidemiologic asupra pleureziilor tuberculoase din țara noastră. Legat de frecvența pleureziei bacilare la persoane peste 18 ani într-un teritoriu urban, în intervalul 1959–1964, Lupașcu și colab. (4) menționează un număr de 251 astfel de pleurezii, pe care le raportează la cele 1885 ftizii descoperite la aceeași categorie de vîrstă, interval de timp și teritoriu. Golli și Giugelan (7) relevă o incidență medie de 8 $^{0}/_{0000}$ a pleureziilor bacilare în intervalul 1974–1978 în județul Dolj; aceiași autori, pentru intervalul 1979-1983 constată scăderea indicatorului menționat la 6,8 $^{0}/_{0000}$. Bungețianu și colab. (6) apreciază, pe baza unui studiu clinico-epidemiologic, că ponderea pleureziilor virale poate depăși, în unele teritorii și momente ale anului, pe aceea a pleureziilor tuberculoase.

Bercea (5), analizînd retrospectiv distribuția etiologică a cazurilor de pleurezie cu lichid clar - în total 1098 - internate în Iași, București, Galați, Bacău și Suceava în diferite intervale de timp ale anilor 1970–1977, consemnează o variație a ponderii pleureziilor bacilare între 18,7 și 63 % (explicată prin dirijarea, diferită de la un loc la altul, a pleureziilor spre serviciile de medicină internă, ftiziologie sau pneumologie, concepte diagnostice neutilizate în accepțiuni unitare etc.).

Anastasatu și Plopeanu (8) fac referiri asupra aspectelor epidemiologice ale pleureziilor tuberculoase la noi în țară, atît în 1972, cît și în 1985, consemnînd scăderi ale incidenței pleureziilor tuberculoase pînă la 4,6 $^{0}/_{0000}$ în 1984, mai accelerată decît scăderea pe ansamblu a incidenței tuberculozei aparatului respirator.

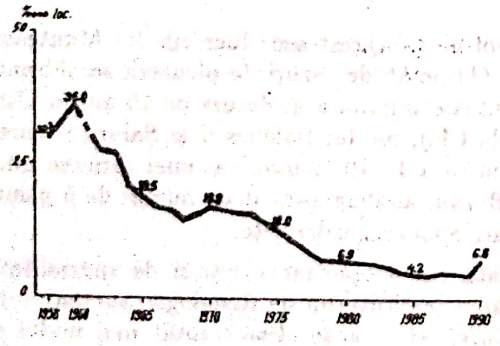


Figura 1: Incidența pleureziilor tuberculoase (1958–1990).

În ceea ce privește lucrarea noastră (fig 1), dorim să consemnăm că, într-o primă etapă, care se referă la intervalul 1958–1970, am asistat la o scădere continuă a incidenței pleureziilor de la 30,7 la 14,8 $^{0}/_{0000}$; deși în ultimii 2 ani ai acestei perioade s- a consemnat o tendință de creștere (16,9 $^{0}/_{0000}$), ea a fost urmată imediat de reluarea declinului incidenței, mai lent sau mai accelerat, pînă la un nivel de 4,2 $^{0}/_{0000}$ în 1985, ce consfințește de fapt finalul unei a doua etape a dinamicii fenomenului.

În continuarea retrospectivei, ne reține atenția "stagnarea" survenită în evoluția pleureziilor în cea de-a doua jumătate a deceniului 80, legată de distorsiunile produse printr-o declarare defectuoasă a unor cazuri, în intenția de a menține pe loc, în ansamblu, incidența bolii din punct de vedere "statistic". După ce s-a menținut la 4,3 $^{0}/_{0000}$ între 1986 și 1989, incidența pleureziei tuberculoase a atins 6,8 $^{0}/_{0000}$ în 1990. Pe de altă parte, nu este mai puțin adevărat că ponderea pleureziilor tuberculoase din totalul pleureziilor este astăzi pretutindeni mai scăzută decît în perioadele precedente, pleureziile virotice, neoplazice și de alte etiologii fiind mai frecvent menționate, consecință și a posibilităților sporite de a stabili etiologia revărsatelor pleurale. Intrucît acest din urmă avantaj nu stă încă decît la îndemîna unui număr redus de servicii medicale, atît excesul cît și minusul de credit acordat etiologiei bacilare a unor pleurezii poate fi dedus în ceea ce ne privește, fără a omite o marjă firească de eroare, din contextul celorlalte date ale endemiei tuberculoase. Interesant ne apare faptul că scăderea pe întreg intervalul de 32 de ani (1958–1990) a incidenței pleureziei este similară scăderii pe ansamblu a incidenței tuberculozei aparatului respirator în aceeași perioadă și anume 77,9%. Această similitudine este însă datorată anului 1990, pînă atunci scăderea incidenței pleureziei fiind totuși mai accelerată. Elocvent este și faptul că, dacă între anii 1960 și 1980 ponderea localizării pleurale între localizările respiratorii s-a menținut între 15 și 13%, ulterior aceasta a diminuat an de an pînă la 7,9% în 1989. In anul 1990, în condițiile expuse, nivelul acestei localizări a atins 11,4% (fig. 2).

În ceea ce privește incidența pleureziei pe grupe de vîrstă (fig. 3), aceasta se menține în 1990 (ca și în 1972, 1980 și 1985) la nivelul cel mai ridicat (19,1 $^{0}/_{0000}$) la vîrsta de 20-24 ani, chiar dacă valoarea acesteia este semnificativ mai mică decît în urmă cu 18 ani (în 1972 era 51,0 $^{0}/_{0000}$). După vîrsta de 24 de ani pleureziile scad progresiv cu creșterea vîrstei.

În contextul celor arătate la început, se poate de asemenea constata că, la toate categoriile de vîrstă, în anul 1990 se consemnează creșteri mai mici sau mai mari ale incidenței pleureziei tuberculoase. Pe sexe (fig. 4), riscul de pleurezie s-a menținut, pe datele disponibile începînd cu anul 1972, aproximativ de două

Scanned with OKEN Scanner

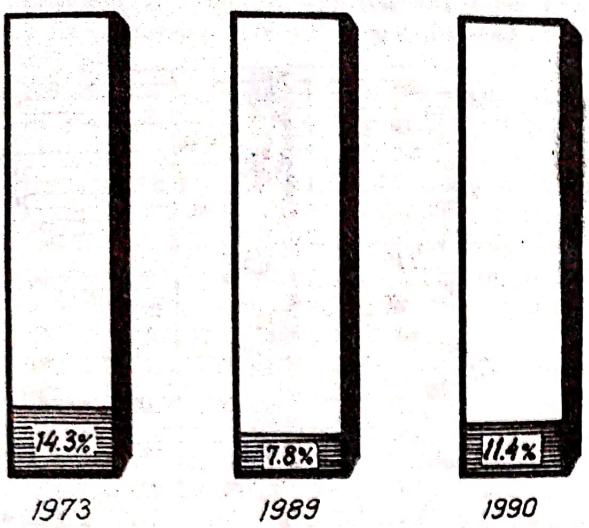


Figura 2: Ponderea localizărilor pleurale între localizările respiratorii în anii 1973–1989–1990

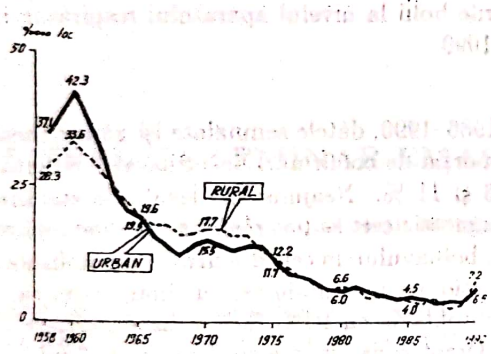


Figura 3: Incidența pleureziilor pe medii în perioada 1958–1990.

ori mai mare la bărbați decît la femei; în ultimii ani se remarcă totuși o tendință de diminuare a diferențelor de risc între sexe (în 1990 8,7 $^0/_{0000}$ la bărbați și 5,0 $^0/_{0000}$ la femei, iar în 1991 8,6 $^0/_{0000}$ la bărbați și, respectiv, 5,2 $^0/_{0000}$ la femei).

În cei 31 ani pentru care avem date (intervalul 1958 -1990, mai puțin anii 1959 și 1961), în 20 de ani și practic începînd din 1962 incidența pleureziei tuberculoase este mai mare în mediul rural, excepțiile consemnate pînă în 1981 căpătînd însă ulterior o frecvență care lasă impresia, chiar pentru diferențe mici consemnate, că incidența tinde să devină în mod constant mai mare în urban (fig. 5). Ultimul an în discuție (1990) readuce ruralul în prim plan. Oricum, tendințele de apropiere

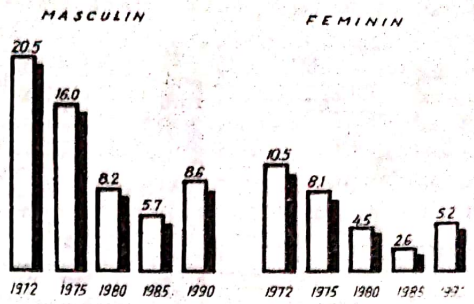


Figura 4: Incidența pleureziilor pe sexe în anii 1972–1975–1980–1985–1990.

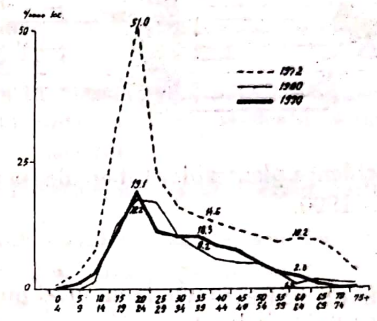


Figura 5: Incidența pleureziilor pe grupe de vîrstă în anii 1972 - 1980 - 1985 și 1990.

a celor două curbe constituie o realitate mai demult sesizată. Distribuția pe județe a pleureziilor (fig. 6) s-a dovedit a fi de-a lungul timpului inegală, fapt sesizat de mai mulți autori cu cîțiva ani în urmă. Ilustrăm la rîndul nostru aceasta, alegînd pentru comparație anii 1973 și 1990. Astfel, pentru anul 1973, incidența pleureziilor tuberculoase variază între 3,1 în județul Mehedinți și 31,5 $^0/_{0000}$ în județul Vîlcea, în timp ce în anul 1990 indicatorul se situează între 0,7 în județul Brăila și 14,9 $^0/_{0000}$ în județul Călărași (acesta din urmă neexistînd în anul 1973). Dacă în anul 1973 un umăr de 7 județe depășeau o incidență de 20 $^0/_{0000}$, în 1990 un număr de 12 județe se situează peste 10 $^0/_{0000}$, nedepășind 14,9 $^0/_{0000}$. Doar 2 județe (Dîmbovița și Argeș) se regăsesc în anii 1973 și 1990 în intervalele de incidență menționate anterior și semnificînd nivelele cele mai ridicate ale incidenței pleureziilor.

Demnă de reținut este menținerea, chiar dacă în mod mai atenuat, a unei lipse de concordanță între distribuția tuberculozei respiratorii, de asemenea inegală, și cea a pleureziei (fig. 7).

Este vorba de județele cu incidența de ansamblu în

Scanned with OKEN Scanner

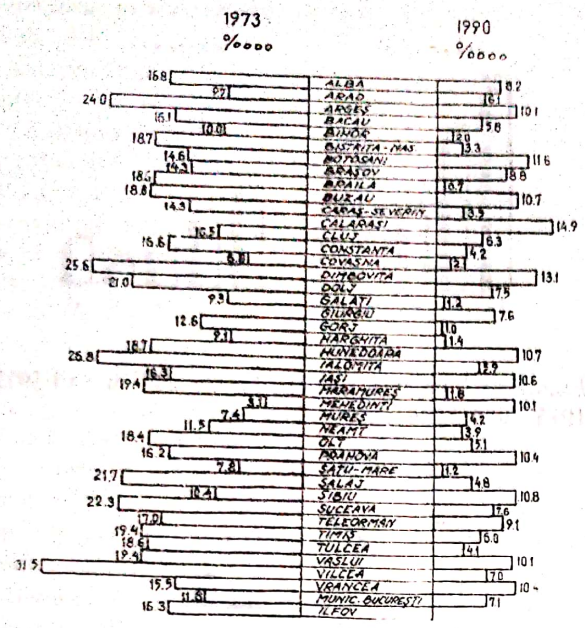


Figura 6: Incidența pleureziilor tuberculoase pe județe în anii 1973 - 1990.

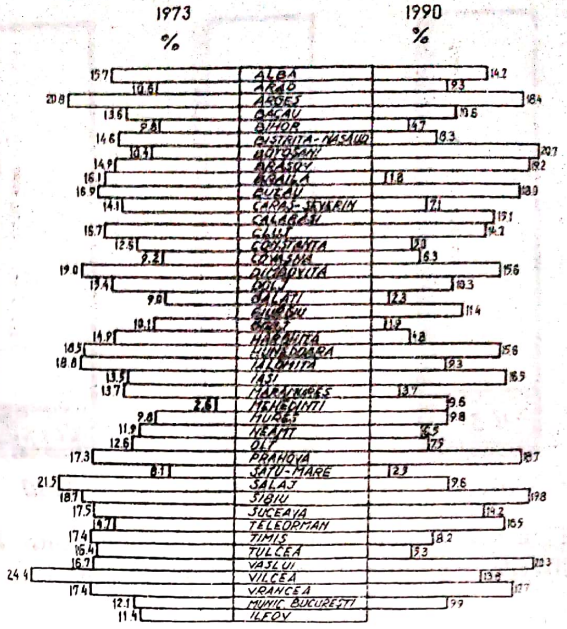


Figura 7: Ponderea pleureziilor tuberculoase între localizările bolii la nivelul aparatului respirator în anii 1973–1990.

care incidența pleureziei se află la un nivel mult scăzut comparativ cu județele limitrofe. Un prim exemplu, la care au mai existat referiri în acest sens, îl oferă de-a lungul mai multor intervale de ani județul Mehedinți, unde se constată o frecvență semnificativ scăzută a pleureziilor comparativ cu cea din județul vecin Dolj. Intr-unul din acești ani (1988) s-a ajuns chiar la situația paradoxală, cînd în județul Mehedinți, cu o incidență a tuberculozei de 111,5 $^{0}/_{0000}$, să se declare o singură pleurezie (pondere 0,3 %), în timp ce în județul Dolj, cu o morbiditate tot ridicată, dar mai mică decît în cazul județului Mehedinți, să se declare 38 de cazuri de pleurezie (pondere 5 % din tuberculoza aparatului respirator). O observație similară se poate face și în cazul județului Gorj, apelînd pentru comparație la același județ Dolj, limitrof și acestuia (în anul 1984, spre exemplu, ponderea pleureziei din incidența tuberculozei respiratorii a fost de 1,1 %, în timp ce în județul Dolj ea a fost de 12,7 %). Așa cum se poate deduce, imperativul momentului îl constituie creșterea accesibilității la investigații histopatologice și bacteriologice.

Dacă puncția biopsie pleurală, acolo unde se practică, crește în mod apreciabil proporția de cazuri care își găsesc confirmarea etiologică, contribuția investigației bacteriologice este redusă, tehnica de examinare bacteriologică pentru bK în lichidul pleural nefiind corectă decît într-un număr restrîns de unități din țară. De altfel, dacă ne referim doar la intervalul mai apropiat, 1986–1990, datele semnalate își găsesc ilustrarea în proporția de confirmări bacteriologice situată doar între 6 și 11 %. Neajunsurile legate de stabilirea unui diagnostic cert se pot răsfrînge în mod nefavorabil asupra bolnavului, în cele din urmă minimalizarea precizării etiologiei soldîndu-se, nu chiar foarte rar, cu o chimioprofilaxie cu HIN, fără o dispensarizare ulterioară. Drept consecință a unei astfel de "optici", numeroși bolnavi s-au prezentat după 1–3 ani cu leziuni tuberculoase pulmonare adesea în stadii avansate.

În concluzie, fără să avem pretenția că am epuizat toate laturile epidemiologice ale problemei în discuție, pentru nivelul endemiei tuberculoase din România, localizarea pleurală a bolii prezintă încă o importanță deosebită în întregul acesteia.

Bibliografie

1. **Munteanu V G, Bologa E, Mihăescu O,** Considerații clinice asupra tuberculozei copilului preșcolar și școlar în legătură cu 451 cazuri observate în ultimii 10 ani în Clinica infantilă Cluj, *Al IV-lea Congres Național de Tuberculoză, București, 1940, p. 351–356.*
2. **Bălănescu I V, Șaim A,** Tuberculoza în satul Sibiciu (Buzău), *Al IV-lea Congres Național de Tuberculoză, București, 1940, p. 135–139.*
3. **Gologan I,** Pleurezia sero-fibrinoasă, *Edit. Medicală, București, 1958.*

Scanned with OKEN Scanner

4. **Lupaşcu I,** Pleurezia sero-fibrinoasă tuberculoasă (date şi concepţii actuale), *Ftiziologia 1969; XVIII: 393–408.*
5. **Bercea O,** Posibilităţi şi limite în diagnosticul pleureziilor sero-fibrinoase, *Pneumoftiziologia 1978; XXVII: 71–77.*
6. **Bungeţianu G, Galbenu P, Petrescu A, Athanasiu P, Verner A,** Contributions to the study of the etiology of serofibrinous pleurisy in Romania under the present epidemiological conditions. Evaluation of the etiological role of viruses, *Rev Roum Med Virob 1984; 35: 11–19.*
7. **Golli V, Giugelan C,** Studiu asupra pleureziilor înregistrate în evidenţă activă sau în supraveghere între 1974 şi 1993, *A XIII-a Conf. naţ. de pneumol. şi ftiziol., Bucureşti, 3 - 4 Oct. 1985, p. 60–61.*
8. **Anastasatu C, Plopeanu D,** Situaţia epidemiologică actuală a pleureziilor tuberculoase în România, *Practica luptei antituberculoase 1986: 83–88.*
9. **Didilescu C, Ibraim Elmira, Chiotan Domnica, Marica C,** Consideraţii epidemiologice asupra cazurilor de pleurezie tuberculoasă înregistrate în ultimii 5 ani în România, *Comunicare prezentată la cel de al V-lea Congres al Anchetei Mediteraneene, Constanţa, 1992.*

AL TREILEA SEMINAR EMASH

Noi perspective pe frontul combaterii fumatului

Desfăşurat între 22 şi 24 octombrie 1992 la Bari, al III-lea Seminar EMASH (European Medical Association "Smoking or Healt") a polarizat atenţia a numeroşi experţi din diferite ţări, care s-au dedicat combaterii acestui flagel pe care-l reprezintă fumatul. Subiectele abordate au fost foarte interesante şi variate, acordîndu-se egală atenţie analizei costului şi eficacităţii sevrajului fumatului prin diferite procedee, dar şi stadiul incidenţei actuale în diferitele ţări din Europa în rîndul personalului medical. Reputaţi specialişti precum Prof.J.Crofton, P.Fréour au analizat critic măsurile care se impun în stimularea aceestei lupte de combatere a unui flagel, care îşi pune amprenta pe toate păturile profesionale.

Astfel s-a arătat că, deşi în unele ţări (ex.Italia) există un bogat pachet de legi legate de interzicerea fumatului în locuri publice prin mijloacele mass media, există o ambiguitate de exprimare şi aplicare a acestora datorită nespecificării cărui organ îi revine competenţa aplicării acesteia.

Fumatul aduce mari daune economiilor ţărilor dezvoltate (80 miliarde lire în Italia, 80 miliarde dolari în SUA) iar combaterea sa şi cîştigurile realizate ar putea, prin salvarea productivităţii pierdute, creşte fondurile pentru îngrijirile geriatrice şi diminua necesarul de terapie pentru bolile datorate fumatului.

Desfăşurate pe "workshops" diferite pentru ţările Europei centrale şi de nord, a Europei de est şi a ţărilor mediteraneene, studiile demonstrează un paralelism între diminuarea incidenţelor fumătorilor în ţările nordice şi întărirea organizaţiilor de combatere a fumatului; s-au înregistrat şi unele insuccese în ţări precum Italia, Portugalia, Turcia şi în cele din Europa de est, datorate sprijinului insuficient al statului, intereselor marilor firme producătoare de tutun şi mai ales lipsei de convingere a personalului sanitar, al cărui exemplu ar putea fi elocvent.

Din partea ţării noastre au participat Dr. Petre Mihăilescu şi Dr. Florin Mihălţan cu două lucrări care au demonstrat incidenţa crescută a fumatului la elevii din liceele bucureştene şi la medicii secundari din specialitatea de pneumologie.

La sfîrşitul seminarului s-au elaborat cîteva programe prevăzînd acţiuni pentru crearea liantului necesar între nucleele EMASH precum:

- supravegherea sistematică a incidenţei în rîndul femeilor şi a personalului sanitar;
- educarea unor grupuri ţintă cu rol important în această luptă, ca de ex. studenţii în medicină, infirmierele, farmaciştii
- introducerea şi influenţarea legilor contra fumatului.

În cadrul consensului acestui seminar s-a constatat că nu se pot folosi mijoace politice pentru controlul fumatului, dar se poate încuraja "modelul public" şi se poate obţine eficacitate prin corelarea unor măsuri terapeutice (patch sau gumă cu Nicotină) cu o serie de elemente de supraveghere, cu participarea tuturor medicilor din a căror anamneză nu trebuie să lipsească întrebările despre fumat însoţite de sfaturile de sevraj şi ajutorul direct şi susţinut pînă la abandonarea fumatului.

P. Mihăilescu
Fl. Mihălţan

Despre Uniunea Internațională Contra Tuberculozei și Bolilor Respiratorii (UICTBR)

UICTBR, cu sediul la Paris, a fost creată în 1920 sub denumirea Uniunea Internațională contra Tuberculozei (UICT). Concepută inițial ca o organizație neguvernamentală, fără scopuri lucrative, dedicată prevenirii și combaterii tuberculozei, Uniunea a inclus din 1986 în sfera activității sale și bolile respiratorii cu caracter social, devenind astfel actuala UICTBR. Beneficiind de la început de o participare internațională, Uniunea a cîștigat în timp din ce în ce mai multe aderiuni, transformîndu-se într-o puternică federație de asociații și societăți naționale neguvernamentale și servicii antituberculoase, acoperind aproape întreaga suprafață a globului. In 1991 numărul organizațiilor afiliate ("membri constituanți") era de 104.

In cei peste 70 de ani de existență UITCBR a avut o contribuție substanțială la progresul prevenirii și combaterii tuberculozei și bolilor respiratorii, afirmîndu-se ca una din cele mai prestigioase organizații internaționale de specialitate. UICTBR își îndeplinește obiectivele coordonînd activitatea membrilor săi constituanți în problemele de interes comun. O preocupare prioritară a constituit-o totdeauna colectarea și difuzarea cunoștințelor de specialitate prin anchete epidemiologice, cercetări operaționale și aplicative, cursuri internaționale și, mai ales, manifestări științifice mondiale sau regionale. Conferințele internațiomale ale UICTBR au însemnat de-a lungul anilor evenimente importante ale pneumoftiziologiei mondiale. Ele au făcut cunoscute lumii problemele prioritare ale specialității, cele mai recente progrese ale cercetărilor științifice și soluțiile strategice și tactice optimale în prevenirea și combaterea tuberculozei și bolilor pulmonare cronice.

Prin "Buletinul UICTBR" și, mai recent, prin "Tubercle and Lung Diseases" (care a succedat Buletinului ca periodic oficial al Uniunii), precum și prin complementul său " Newsletter" s-a asigurat o largă difuziune cercetărilor și achizițiilor noi ale domeniului, precum și evenimentele din viața Uniunii. In cadrul Uniunii funcționează și două unități de cercetare, prima avînd ca temă supravegherea tuberculozei ("Tuberculosis Surveillance Research Unit") iar a doua, studiul bolilor respiratorii netuberculoase ("International Respiratory Diseases Research Unit") care au adus valoroase contribuții la progresul cunoștințelor în aceste domenii.

Organizațiile naționale cu calitatea de membri constituanți sînt grupate pe regiuni geografice cu probleme epidemiologice și socio-economice specifice (Regiunile: Europa, Africa, Orientul mijlociu, Extremul Orient, America Latină și America de Nord). UICTBR întreține relații de strînsă colaborare cu secția de tuberculoză a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și cu mai multe agenții sau societăți internaționale cu același profil. Organele de conducere ale UICTBR sînt Adunarea Generală, Consiliul și Comitetul executiv.

Secretariatul, cu sediul la Paris, include un Director executiv, un Director științific, un Director adjunct, Un Director al finanțelor și secretari.

Comisiile științifice, alcătuite din experți provenind din diferitele țări ale lumii elaborează și realizează cercetări și rapoarte privind: bacteriologia și imunologia, bolile respiratorii netuberculoase, tabagismul și sănătatea, lupta contra tuberculozei, tratamentul tuberculozei, tuberculoza la animale.

Finanțarea activităților Uniunii este asigurată prin contribuțiile anuale ale membrilor constituanți (societăți naționale) și membrilor individuali (circa 4000), precum și prin subvenții acordate de guverne, organizații și donatori privați. In intervalul dintre două adunări generale (patru ani) continuarea activității Uniunii este asigurată prin reuniuni anuale ale organelor de conducere și coordonare cu caracter permanent sau semipermanent (Consiliu, Comitet Executiv, Secretariat, Comisii științifice ș.a.). Ultima Reuniune anuală a avut loc la Paris între 10 și 16 noiembrie 1992. Actuala echipă de conducere a UICTBR este formată din:

- Prof.R.Ferlinz (Germania), președinte al UICTBR și organizator al viitoarei conferințe mondiale care se va desfășura la Mainz (Germania), de la 14 la 17 iunie 1994.
- Prof.J.Murray (SUA), președinte al Consiliului și Comitetului executiv și redactor-șef al periodicului "Tubercle and Lung Diseases".
- Prof.P.Chaulet (Algeria), vice-președinte al Comitetului Executiv.
- Dr.Nils Eric Billo (Elveția), director executiv.
- Prof.D.Enarson (Canada), director științific.
- B.Ridgway (Franța), director al finanțelor și dezvoltării.
- J.P.Mallet (Franța), trezorier.

Societatea de specialitate din România s-a numărat printre membri fondatori ai UICTBR (1920). Ea a păstrat neîntrerupt de atunci calitatea de membru constituant și legături strînse cu Uniunea. După 1980 oficialitățile competente din țara noastră au refuzat furnizarea fondurilor valutare necesare achitării cotizației anuale iar în 1988 s-a ajuns la suspendarea Societății din rîndul membrilor constituanți.

Normalizarea situației menționate nu a devenit posibilă decît în 1990 cînd Societatea Română de Pneumoftiziologie a redevenit membru constituant cu drepturi depline al UICTMR.

O. Bercea

Scanned with OKEN Scanner

Considerații asupra incidenței bolilor cronice respiratorii în județul Hunedoara și a afecțiunilor internate în secția de pneumoftiziologie a spitalului Deva*

N.A. Pisel†, A. Popa‡, I.D. Petrui§

Autorii analizează structura incidenței bolilor cronice ale aparatului respirator în ultimile două decenii (1970–1991) în județul Hunedoara, remarcînd procentul scăzut deținut de tuberculoză din totalul afecțiunilor respiratorii (8,75% în ultimii 5 ani).

Prin comparație s-a studiat proporția cazurilor de tuberculoză și de afecțiuni netuberculoase internate în perioada 1987–1991 în secția de pneumoftiziologie a spitalului județean Deva. (27,6 % - afecțiuni netuberculoase internate).

Se remarcă, ca o obligație din partea pneumoftiziologilor, preluarea asistenței medicale și a dispensarizării afecțiunilor respiratorii netuberculoase, ca urmare a legiferării de către Ministerul Sănătății a specializării de "Pneumoftiziologie" în locul vechii specialități "ftiziologie".

Cuvinte cheie: *Afecțiuni cronice netuberculoase, tuberculoză, pneumoftiziologie.*

On analyse la structure de l'incidence des maladies chroniques de l'appareil respiratoire pendant les deux dernières décennies (1970–1991) dans le département de Hunedoara et on remarque le pourcentage bas du total des affections pulmonaires détenu par la tuberculose (8,75 pendant les dernières cinq années). On présente une étude comparative de la proportion des cas de tuberculose et des affections non-tuberculeuses hospitalisés entre 1987 et 1991 dans la section de pneumophtisiologie de l'hôpital départemental de Deva (27.6 % — affections nontuberculeuses).

On considère comme obligation de la part des pneumophtisiologues d'assumer l'assistance médicale et la prise en charge au niveau du dispensaire même des affections respiratoires nontuberculeuses par suite du fait que le Ministère de la Santé a légiféré la spécialité de "pneumophtisiologie" à la place de celle de "phtisiologie".

Mots clés: *affections chroniques non-tuberculeuses, tuberculose, pneumophtisiologie*

The structure of the incidence of chronic respiratory diseases is analysed within the district of Hunedoara for the last two decennia (1970–1991), and the low percentage of pulmonary tuberculosis as compared with the other respiratory diseases (8.75 % for the last five years) is emphasized.

A comparison is performed between the figures of Tb and of non-Tb disease cases hospitalized in the Pneumophthisiology Department — District Hospital, Deva (27.6 % non-Tb diseases) from 1987 to 1991.

Attention is drawn to the obligation of pneumophthisiologists to take over the medical assistance and follow up of non-Tb respiratory diseases, as a result of the Ministry of Health legislation on "pneumophthisiology" (a speciality replacing the old "phthisiology").

Key-words: *chronic non-Tb diseases, tuberculosis, pneumophthisiology.*

Nespecificitatea și diversitatea de imagini radiologice pulmonare care complică mult diagnosticul diferențial al tuberculozei, boală căreia i s-a rezervat pînă în 1990 o disciplină specială — FTIZIOLOGIA —, l-a obligat pe medicul ftiziolog să-și dezvolte larg cunoștințele de patologie cardio-respiratorie în vederea precizării unui diagnostic pneumologic confident.

Această evoluție naturală către pneumoftiziologie a făcut ca, în unele situații, colegii interniști să apeleze la colaborarea ftiziologilor în vederea internării, investigării și stabilirii planului terapeutic în cazul multor afecțiuni respiratorii, dintre care nu puține s-au dovedit pe parcurs a fi netuberculoase (1).

Odată cu oficializarea și legiferarea - în mai 1990 - de către Ministerul Sănătății a pneumoftiziologiei ca denumire a vechii specialități de ftiziologie, a apărut pentru pneumoftiziolog și obligația suplimentară de a perfecționa mijloacele de investigație și metodologia de inventariere și dispensarizare a afecțiunilor cronice respiratorii netuberculoase. Această obligație va contribui și la eliminarea mai multor lipsuri actuale privind

* Lucrare prezentată la Simpozionul interjudețean de pneumologie, 24–25 septembrie 1992, Brad.

† medic primar pneumoftiziologie, inspector la Direcția Sanitară a județului Hunedoara.

‡ medic primar boli interne, directorul Direcției Sanitare a județului Hunedoara.

§ medic pneumoftiziolog, Sanatoriul de Pneumoftiziologie Brad.

Scanned with OKEN Scanner

recenzarea și dispensarizarea acestor afecțiuni, despre care în prezent nu există decît o evidență foarte relativă, consemnată în Anuarul Statistic al Ministerului Sănătății (2).

Iată de ce ni s-a părut îndreptățită o analiză a structurii incidenței bolilor cronice ale aparatului respirator în ultimele două decenii în județul Hunedoara, în baza datelor preluate de la Centrul Statistic al direcției Sanitare a județului (3).

Rezultate

Evoluția incidenței afecțiunilor cronice respiratorii am studiat-o utilizînd ultima clasificare O.M.S., urmărind structura pe grupe de vîrstă și medii de viață. Studiul intreprins a reliefat o serie de elemente caracteristice și anume:

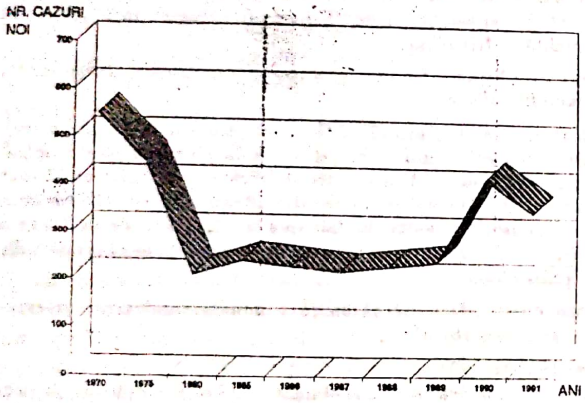


Figura 1: Dinamica tuberculozei pulmonare și extrapulmonare în teritoriul județului Hunedoara în anii 1970–1991 (cazuri noi).

- o scădere a incidenței tuberculozei, atît pulmonare cît și extrapulmonare, indiferent de vîrstă pînă în anul 1987, urmată de o creștere a acesteia, inițial discretă, apoi mai accentuată cu un vîrf în anul 1990 (fig. 1);
- bolile pulmonare cronice obstructive — în care sînt incluse pe lîngă bronșita cronică, astm și emfizem — bronșectazia, precum și alte boli pulmonare obstructive cu evoluție cronică — și care se situează la nivel foarte înalt în anii 1970–1975, scad brusc în 1980, apoi progresiv, menținîndu-se cu mici oscilații la valori moderate în ultimii cinci ani. Excepție anii 1988 și 1989, unde remarcăm valori sensibil crescute, mai semnificativ la copii, implicînd poate unele rezerve asupra confidenței raportării în anii 1989 și 1990 la copii;
- totalitatea afecțiunilor cronice pulmonare netuberculoase au avut în perioada studiată, o evoluție similară bolilor pulmonare obstructive cronice;
- proporția tuberculozei din totalul afecțiunilor pulmonare cronice s-a menținut cam la același nivel — relativ scăzut în decursul anilor studiați — cu valori mai mici în anii 1980 (4,21 %) și 1988 (4,52 %), dar o triplare a valorilor în ultimii doi ani (14,74 % în 1990 și respectiv 13,52 % în anul 1991);
- bolile pulmonare cronice obstructive sînt cele care dau ponderea cea mai importantă la nivelul crescut al afecțiunilor pulmonare cronice netuberculoase — cum era de așteptat, evoluția lor concretizîndu-se în valori foarte mari în anii 1970
- 1975, cînd BPCO reprezenta peste 50 % din totalul acestor afecțiuni pulmonare, în restul anilor oscilînd în jurul valorilor procentuale de 30 %. Excepție în ultimii doi ani studiați, cînd s-au înregistrat valori procentuale în jur de 20 %.
- studiul detaliat al incidenței afecțiunilor pulmonare cronice a remarcat și aportul numeric al neoplasmului pulmonar, nu atît de substanțial decît ne-am fi așteptat, posibil și datorită neluării în evidență statistică și a suspiciunii de neoplazie pulmonară neconfirmată histopatologic, datorită posibilităților modeste de investigație — dar nu și de competență — la nivelul județului. Oncodiagnosticul toraco-pulmonar, în care pneumoftiziologul a avut totdeauna un rol foarte important, este un capitol deosebit al activității sale și în care ar fi necesară o implicare mai bine conturată în viitor, atît deontologic, cît mai ales legislativ.
- s-a mai constatat că în ultimii cinci ani raportul incidenței tuberculoză/BPCO a fost în medie 1/4. Aceasta în condițiile în care tuberculoza este o problemă de sănătate publică mult mai riguros supraveghiată decît BPCO, fapt motivat și de caracterul contagios al bolii. Nu trebuie totuși neglijat faptul că grupul de afecțiuni al bolilor pulmonare cronice obstructive, prin numărul mare, evoluția cronică ireductibilă, caracterul invalidant, multitudinea și frecvența mereu în creștere a factorilor generatori, face parte din ansamblul bolilor cu răspîndire în masă, avînd implicații medico-sociale și epidemiologice comparabile cu cele date de tuberculoză.
- Remarcăm de asemenea (fig.2) o scădere atît a tuberculozei, cît și a bolilor pulmonare cronice obstructive, în mediul rural față de cel urban. In ultimii cinci ani tuberculoza în rural este sub 50%,

Scanned with OKEN Scanner

iar bolile pulmonare cronice obstructive în urban față de rural sînt în raport de aproximativ 2/1. Ponderea afecțiunilor cronice pulmonare — tuberculoase și netuberculoase — din urban față de rural a fost totdeauna superioară.

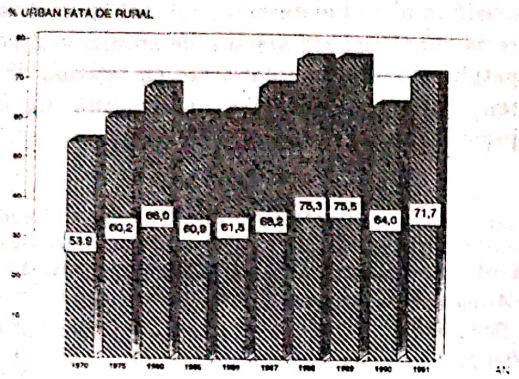


Figura 2: Ponderea afecțiunilor cronice pulmonare (tuberculoase și netuberculoase), în urban față de rural, în anii 1970–1991.

În a doua parte a studiului am urmărit proporția cazurilor de tuberculoză și de afecțiuni netuberculoase — internate în perioada 1987–1991 în secția de pneumoftiziologie a spitalului județean Deva — unitate de diagnostic care coordonează activitatea pneumoftiziologică în județul Hunedoara.

Din datele obținute (4) de la registratura secției de pneumoftiziologie a spitalului județean Deva și analizate, se remarcă următoarele:

- în cifre absolute, o scădere constantă a numărului de cazuri de tuberculoză internate în secție începînd din anul 1989. Pe sexe, în medie, raportul masculin/feminin este de aproximativ 3/1, exceptînd anul 1989 cu un raport de aproximativ 2/1 (fig. 3);
- cazurile de BPCO internate predomină la bărbați, exceptînd anii 1988 și 1989 cînd raportul se inversează (fig. 4);
- pe medii de viață, în cazul tuberculozei se constată o inversare a raportului urban față de rural — în sensul creșterii numărului de cazuri internate din mediul urban în detrimentul celor din mediul rural, anul 1989 fiind răspîntia — în ceea ce privește afecțiunile cronice pulmonare netuberculoase și BPCO în special, raportul urban/rural în ultimii cinci ani — la cazuri internate în secție — se păstrează supraunitar.

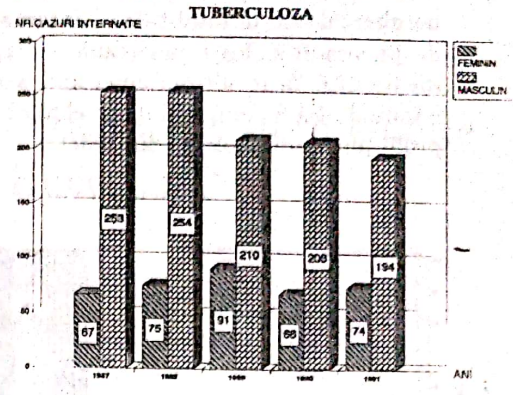


Figura 3: Internări pentru tuberculoză, pe sexe, în secția de pneumoftiziologie Deva, în perioada 1987–1991.

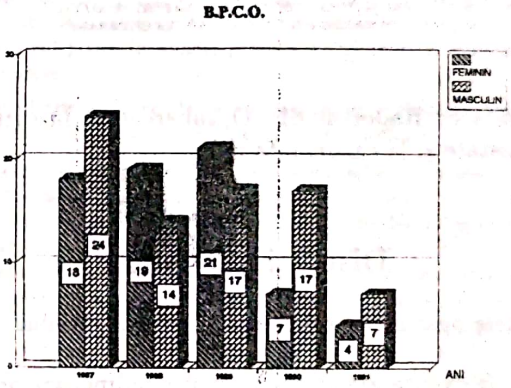


Figura 4: Internări prin BPCO, pe sexe, în secția de pneumoftiziologie Deva, în perioada 1987–1991.

- pe ansamblul afecțiunilor cronice pulmonare — tuberculoase și netuberculoase, în cifre absolute-numărul cazurilor internate a scăzut, excepție făcînd anul 1988, iar procentual proporția cazurilor internate din urban — din totalul general — a crescut, fiind în medie 52 % (cu un vîrf de 58 % în 1990);
- în contradicție cu raportul BPCO/tuberculoză din județ, avînd valoarea 4/1, la cazuri noi, cazul internărilor, acest raport este complet inversat, devenind 1/10 (fig. 5). Dar să nu uităm că orientarea, atît la noi cît și în alte țări, este de a trata și dispensariza BPCO, în ambulator. Compararea celor două raporturi este totuși surprinzătoare, avînd în vedere faptul că secția în discuție este în primul rînd unitate de diagnostic;

Scanned with OKEN Scanner

— totuși, asistența afecțiunilor cronice pulmonare netuberculoase în totalitate — internate în secția de pneumoftiziologie județeană — reprezintă în medie 27,6 % în ultimii cinci ani, acest procent bănuindu-l a fi comparabil cu cel al altor secții cu profil pneumoftiziologic din județ.

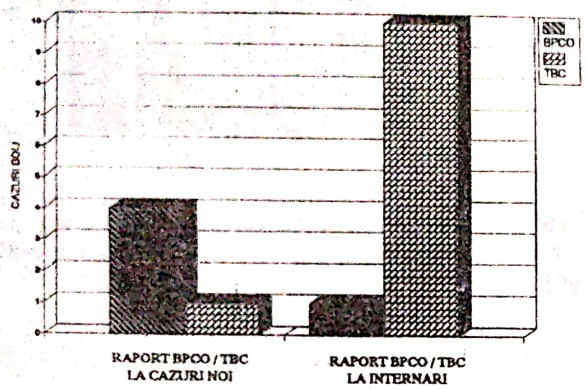


Figura 5: Raportul BPCO/tuberculoză la cazuri noi depistate și la cazuri internate.

Discuții și concluzii

Datele prezentate reliefează o serie de concluzii:

- frecvența afecțiunilor cronice pulmonare netuberculoase este crescută în teritoriul județului Hunedoara, net superioară tuberculozei, care se menține la valori apropiate pentru majoritatea indicatorilor mediei pe țară (5), mai puțin ultimii doi ani;
- internările bolilor pulmonare cronice netuberculoase nu prevalează în fața tuberculozei, dacă reamintim doar cifra de 27,6 % la internări, ca și raportul 4/1 la incidență față de 1/10 la internări (BPCO/tubercoloză), într-o unitate în principal de diagnostic.
- această situație se menține și în prezent, deși din 1990 competența în pneumologie a ftiziologului a fost oficializată și recunoscută de Ministerul Sănătății prin actualizarea specialității "Pneumoftiziologie".
- am putea conchide că — dacă la capitolele cercetare științifică și învățământ, Pneumoftiziologia se aliniază cu pași fermi standardului european — asistența medicală și dispensarizarea afecțiunilor cronice pulmonare netuberculoase nu se aplică în suficientă măsură de către pneumoftiziologi. Aceasta în parte și datorită dificultății de schimbare a mentalității generale (a factorilor de decizie, a pacienților cu afecțiuni pulmonare etc.), precum și a pneumoftiziologilor, obișnuiți să se ocupe — în principal — de tuberculoză. Menționăm că nu există la nivel județean un cabinet specializat care să supravegheze afecțiunile cronice pulmonare netuberculoase, în colaborare cu rețeaua de asistență primară și de medicină internă din întreg județul Hunedoara.

Bibliografie

1. **Golli V,** Editorial, *Pneumoftiziologia 1991; XL: 5-6.*
2. *Anuare Statistice ale R.S.R., 1970-1989.*
3. *Documente statistice ale Centrului județean al Direcției Sanitare Hunedoara, 1970-1989.*
4. *Documente statistice ale registraturii Secției de pneumoftiziologie a spitalului județen Deva, 1970-1989.*
5. **Anastasatu C, Mihăilescu P, Bilauca Silvia, Plopeanu D,** Situația actuală a tuberculozei și strategia combaterii ei în România, *Pneumoftiziologia 1991; XL: 47-52.*

Scanned with OKEN Scanner

Incidența pierderii capacității de muncă prin boli respiratorii cronice într-un teritoriu din județul Hunedoara*

V.GUIDEA† I.TODEA‡

În teritoriul intens poluat al Comisiei de expertiză medicală a capacității de muncă Deva, cu o populație de 185 563 locuitori, din care care 73 046 salariați și 43 % dintre aceștia în industrie, invalizii prin boli respiratorii cronice (fără tuberculoză) reprezintă 8 %. Dintr-un lot de 161 de bolnavi respiratori cronici, pensionați în 1985–1989, reprezentînd 0,44 ‰ din totalul salariaților (0,35 ‰ în urban, 0,71 ‰ în rural), majoritatea (1,03 ‰) proveneau din industria extractivă și minieră, 67 % avînd vîrsta peste 51 ani. Pe primele locuri ale cauzelor invalidității se situează BPOC (34 %), tumorile maligne (23 %), astmul bronșic (17 %), iar pe ultimul loc sindroamele posttuberculoase (3 %). Propunerile de pensionare provin în majoritate din serviciul de boli interne.

Rezultă din studiu că: incidența pensionărilor este un indicator important al situației epidemiologice a acestor boli și al gravității evoluției unora din ele (cancer, BPOC); tratamentele și metodele de recuperare sînt puțin eficiente; iar secțiile și sanatoriile de pneumoftiziologie nu sînt implicate în mod corespunzător în combaterea acestor afecțiuni.

Sînt necesare secții sau compartimente de pneumologie, precum și cabinete de pneumologie încadrate și dotate corespunzător, cel puțin în zonele poluate cu pulberi și substanțe chimice nocive.

Cuvinte cheie: *poluare, bronhopneumopatii cronice, pensionare, asistență, dispensarizare, cabinete pneumologie.*

Dans le territoire fortement pollué de la Commission d'expertise médicale de la capacité de travail — Deva, avec une population de 185.563 hab. dont 73.046 salariés (43 % dans l'industrie), le pourcentage des invalides par maladies respiratoires chroniques (excepté la tuberculose) est de 8 %. Dans un groupe de 161 malades respiratoires chroniques, pensionnés en 1985-1989 et représentant 0.44 ‰ du total des salariés (0.35 ‰ dans le milieu urbain et 0.71 ‰ dans celui rural), la plupart (1.03 ‰) proviennent en majorité du service des maladies internes.

Il résulte de l'étude que l'incidence des mises à la retraite est un indicateur important de la situation épidémiologique de ces maladies et de la gravité de lévolution de quelques-unes d'entre elles (cancer, BPOC); les traitements et les méthodes de récupération sont peu efficients et les sections de même que les sanatoriums de pneumophtisiologie ne sont pas impliqués de manière convenable dans le combat de ces affections. Ils sont nécessaires des sections ou des compartiments, aussi bien que des cabinets de pneumologie encadrés et dotés de façon adéquate, tout au moins dans les zones polluées par des poudres et des substances chimiques nocives.

Mots-clés: *pollution, bronchopneumopathies chroniques, mise à la retraite, assistance, poursuite par le dispensaire.*

Within the highly polluted area of the Committee for medical valuation of work ability — Deva, with 186.563 inhabitans out of wich 73.046 wage earners (43 % of them in industry), the percentage of disabled persons (through chronic respiratory diseases except tuberculosis) is 8 %. In a group od 161 chronic respiratory disease patients pensioned in 1985-1989 and representing 0.44 ‰ of all wage earners (0.35 ‰ in urban and 0.71 ‰ in rural areas), most of them (1.03 ‰) came from the extractive and mining industry, 67 % over 51 years of age. On the first places of disablement causes there are mentioned: COPD (34 %), malignant tumours (23 %), bronchial asthma (17 %), and on the last place - post Tb-syndromes (3 %). Proposals of retirement come - in their majority - from the Department of internal diseases.

The study shows that the incidence of retirements (for disease) is an important index of the epidemiological situation of these diseases and of the severity in the evolution of some of them (cancer, COPD), that treatments and recovering methods are little efficient, and the pneumophthisiology departments and sanatoria are not correspodingly involved in the control of such diseases. Pneumology sections or compartments as well as units provided with adequate and equipment are required, at least in the areas polluted with noxious powders and chemical substances.

Keywords: *pollution, chronic bronchopneumopathies, retirement, assistance, (out-patient clinic) follow up.*

În ultimele decenii au avut loc mutații importante în profilul patologiei respiratorii, care au declanșat fenomene epidemiologice complexe, datorită atît condițiilor economice, ecologice, sociale, cît și impactului unor măsuri organizatorice și modele terapeutice care au prelungit media de viață a multor categorii de bolnavi sau sechelari de boli pulmonare cronice.

Bolile pulmonare cronice cu etiologie infecțioasă, cu deosebire tuberculoza și supurațiile, au în general în

*Lucrare prezentată la Simpozionul interjudețean de pneumologie, 24–25 septembrie 1992, Brad;

†Spitalul județean Deva;

‡Comisia de expertiză și recuperarea capacității de muncă Deva județul Hunedoara

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I: Mortalitatea prin unele boli ale aparatului respirator în județul Hunedoara (1991).

Afecțiunea	Număr decese	La 100.000 locuitori	% din total decese
Toate cauzele	5890	1024,5	100
Tuberculoză pulmonară	42	7,4	0,7
Cancer bronhopulmonar	127	22,5	2,2
Bolile aparatului respirator	360	68,8	6,1
BPOC	87	15,4	1,5
Astm bronșic	34	6,0	0,6
Cord pulmonar cronic	348	61,7	5,9

prezent o evoluție favorabilă, chiar spectaculoasă, fără sechele notabile. In schimb, bolile netransmisibile cronice, cu etiologie multifactorială, în esență BPOC, astmul bronșic și cancerul bronhopulmonar (CBP), au tendința să înlocuiască tuberculoza ca preocupare majoră a pneumoftiziologului.

Odată instalate și ajunse la stadii mai avansate, BPOC, astmul bronșic și CBP au inexorabil o evoluție severă, progresivă. Aproape nimeni nu se ocupă de prevenirea lor: agenții agresionali acționează nestingheriți (poluarea generală, fumatul, infecțiile bacteriene și virale); în programele de sănătate ale factorilor decizionali măsurile profilactice și curative ocupă un loc periferic; morbiditatea ridicată, cu afectarea grupelor de vîrstă active, valorile mortalității, spitalizările frecvente și îndelungate, incapacitatea temporară și definitivă de muncă, fac din acest grup de boli o problemă majoră de sănătate publică. Numai morbiditatea prin BPOC în țara noastră se cifrează la peste 400 $^0/_{0000}$, cu o prevalență de peste 3 % și o mortalitate de 65 $^0/_{0000}$, cu tendință de creștere (1).

În județul Hunedoara, în anul 1991, mortalitatea prin bolile aparatului respirator (fără tuberculoză și CBP) reprezintă 68,8 $^0/_{0000}$, la care se adaugă încă 61,7 $^0/_{0000}$ decedați prin cord pulmonar cronic, deci proveniți tot din bolnavii pulmonari, în timp ce tuberculoza pulmonară figurează cu 7,4 $^0/_{0000}$ și cancerul bronhopulmonar cu 22,5 $^0/_{0000}$ mortalitate.

Proporția mortalității prin boli pulmonare față de toate cauzele de deces reprezintă 14,2 %. Toate studiile și anchetele efectuate în diferite țări, ca și la noi, evidențiază clar că BPOC, ca și celelalte afecțiuni cronice (fibrozele, sindroamele posttuberculoase și, desigur, BPOC) sînt afecțiuni severe, progresive invalidant-ireversibile. La bolnavii cu BPOC, VEMS scade în medie cu 26,6 ml/an, chiar pînă la 90 ml/an, dublu față de subiecții normali, mai mult la bolnavii hipoxemici (2–4).

Studiul nostru vrea să atragă atenția asupra amplorii și extinderii fenomenului, a cauzelor invalidității prin boli respiratorii cronice din teritoriul studiat, în scopul limitării acțiunii factorilor etiologici și favorizanți, precum și promovării unor măsuri de asistență pentru trenarea evoluției nefavorabile a acestor boli.

Material și metodă

Studiul nostru s-a efectuat în teritoriul spitalelor Deva, Orăștie și Ilia și pe cazurile Comisiei de expertiză medicală și recuperare a capacității de muncă Deva, pe o populație de 185.563 locuitori (la 1 iulie 1991), din care în urban 123.387 locuitori, în rural 62.176 locuitori, bărbați 92.326, femei 92.237. Nivelul economic al populației este destul de ridicat, inclusiv în mediul rural, în teritoriu existînd numeroase locuri de muncă, industria fiind dezvoltată. Dintre locuitori, 73.046 sînt salariați (1991), reprezentînd 39 % din totalul populației, iar din aceștia 43 % sînt ocupați în industrie. Sînt bine reprezentate ramurile industriei metalurgice, chimice, energetice, materialelor de construcție, textile, mineritul, precum și construcțiile transporturile, dar și agricultura și silvicultura.

În teritoriu există multiple surse de poluare atmosferică: fabrica de ciment, termocentrala, fabrici de chimicale. Zona Deva - Simeria este intens poluată cu pulberi sedimentabile, care depășesc foarte frecvent norma maximă de 17 g/mp/lună, înregistrînd 30–40, chiar 60 g în zona intens poluată (circa 11 kmp).

Pulberile în suspensie depășesc aproape permanent norma maximă în zona din apropierea surselor, dar în orașul Deva numai sporadic se depășește norma de 0,15 mg/mcub aer/24 ore. Substanțele nocive gazoase din atmosferă sînt: SO_2, NO_2, CO, hidrocarburile, ca și alți factori poluanți cu rol important în patologia respiratorie. In minele din zonă, poluarea cu pulberi silicogene este prezentă. In lucrarea de față am luat în studiu în perioada 1987 - 1991 cazurile noi de pierde-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II: Cazuri noi de pensionare prin boli respiratorii cronice pe cauze și ani

Cauze	Toate cauzele		Tuberculoză pulmonară			Boli cronice respiratorii		
Anul	Număr cazuri	La 1000 salariați	Număr cazuri	La % din total pensionați	La 1000 salariați	Număr cazuri	La % din total pensionați	La 1000 salariați
1987	349	4,78	6	1,7	0,08	27	7,7	0,37
1988	373	5,11	12	3,2	0,16	29	7,8	0,38
1989	356	4,87	7	2	0,09	34	9,5	0,46
1990	529	7,24	13	2,5	0,18	47	8,9	0,64
1991	442	6,05	9	2	0,12	24	5,4	0,32
TOTAL	2049	5,69	47	2,3	2,3	161	8	0,44

re a capacității de muncă (pensionari) prin bolile respiratorii cronice, inclusiv CBP, dar fără tuberculoza pulmonară.

Este evident locul pe care îl ocupă categoria de bolnavi invalizi prin procentul de 8 % în cadrul invalidității prin toate cauzele, pe țară fiind 7,4 % în 1987, precum și procentul de 2,3 % ocupat de tuberculoza pulmonară (tabelul II).

Invaliditatea prin bolile respiratorii în teritoriul studiat ocupă locul 4, după bolile cardio-vasculare, bolile neurologice și bolile psihice.

In lipsa unor date certe de morbiditate prin bolile cronice respiratorii și chiar a datelor de mortalitate, care se codifică adesea în mod subiectiv și variat de la un teritoriu la altul, de la un medic la altul, am decis analizarea acestui indicator — incidența invalidității — deoarece:

- prin calcul și extrapolare se poate deduce nivelul și gravitatea endemiei acestor boli;
- în cele mai multe din cazuri, decizia de pensionare se bazează pe investigații complexe clinice, radiologice, funcționale etc;
- documentația se poate studia și retroactiv;
- dacă nivelul și gravitatea endemiei tuberculoase reflectă în bună măsură nivelul economic și de civilizație al unei țări sau al unui teritoriu, nivelul și structura endemiei prin boli cronice respiratorii credem că reflectă, în bună măsură, poluarea generală, a locului de muncă și al habitatului, influența factorilor meteorologici, a fumatului și, de ce nu, a calității prestațiilor medicale profilactice și curative pentru această categorie de bolnavi.

Numeroase anchete efectuate în țări puternic industrializate (Anglia, Franța, SUA etc.) arată gravitatea problemei. De exemplu, în Anglia 10 % din decese și 15 % din pensionări se datoresc BPOC (3). Cu toate progresele obținute în diagnosticul și tratamentul acestui gen de afecțiuni, nu s-au obținut rezultate curative remarcabile; din contră, se observă o creștere continuă a acestora pe măsura dezvoltării industriale și continuă să reprezinte probleme grave de sănătate, ce grevează mult bugetul de asigurări sociale (4).

Rezultate și discuții

Lotul nostru cuprinde 161 pensionați înainte de limita de vîrstă pentru boală cronică a aparatului respirator cu evoluție progresivă nefavorabilă, deci lotul nostru provine numai dintre salariați (73.046 în total). Din tabelul II se observă o creștere numerică de la 27 (0,37 $^0/_{00}$) salariați pînă la 47 (0,64 $^0/_{00}$) salariați în 1990, apoi o scădere în 1991 la 24 (0,32 $^0/_{00}$) datorită, credem, aplicării Decretului nr. 60/1990 privitor la reducerea limitei de vîrstă pentru pensionare. Media pe acești ani a fost 0,44 $^0/_{00}$salariați. Mediul urban furnizează majoritatea salariaților din teritoriul nostru: 55.376, pe cînd mediul rural participă cu 17.670, din care marea majoritate sînt navetiști. Repartiția cazurilor de pensionare pe medii și ramuri economice este redată în tabelul III, procent dublu fiind în mediul rural, iar cea mai afectată este industria extractivă și minieră.

Concludentă este și repartiția pensionaților pe categorii profesionale: muncitori 76 %, agricultori 7 %, funcționari și alte categorii 17 %. Din aceste cifre rezultă clar că bolile respiratorii cronice afectează cu predilecție muncitorii din industriile ce implică muncă fizică în mediul poluat, mai frecvent pe cei din mediul rural, navetiști.

Din datele noastre mai reiese că cei cu o vechime de peste 21 ani în muncă constituie 76 % din cazuri, o corelație specială existînd cu vîrsta pensionaților, astfel: grupa de vîrstă de peste 51 ani contribuie cu 76 % din

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III: **Proporția de pensionați prin boli respiratorii cronice la 1.000 salariați, pe medii și ramuri de activitate**

Ramura / Anul	Total	Medii		Pe ramuri de activitate					
		Urban	Rural	Industrie		Construcții	Agricultură Silvicultură	Transporturi	Alte ramuri
				Fără mine	Mine				
1987	0,37	0,34	0,45	0,45	0,90	0,56	0,18	0,13	0,26
1988	0,38	0,34	0,57	0,41	0,90	0,56	0,72	0,40	0,13
1989	0,46	0,36	0,79	0,56	1,79	0,18	—	0,38	0,30
1990	0,64	0,49	1,13	0,79	1,35	0,37	0,90	0,25	0,48
1991	0,32	0,23	0,62	0,41	0,22	0,37	0,54	0,13	0,26
Media	0,44	0,35	0,71	0,52	1,03	0,41	0,47	0,28	0,28

salariații pensionați, grupa 41-50 ani cu 29 % și grupa sub 40 ani cu 4,2 %.

Vechimea bolii ar fi desigur concludentă în cazul că analiza s-ar putea efectua pentru fiecare boală în parte, pe loturi numeroase; loturile noastre sînt însă reduse, iar lotul global cuprinde și CBP. In asemenea condiții vechimea bolii peste 11 ani însumează 41 % din cazuri, între 6 și 10 ani 28 % și pînă la 5 ani 31 %. Trecînd la analiza cauzei principale a instalării invalidității, adică diagnosticul bolii invalidante (fig. 1), constatăm că pe primul loc se situează BPOC cu 55 de cazuri (34 %), pe locul al doilea tumorile maligne cu 36 de cazuri (23 %) și apoi astmul bronșic cu 28 de cazuri (17 %). Cu procente mai mici apar silicoza și celelalte fibroze profesionale (9 %), supurațiile bronhopulmonare (5), sindroamele posttuberculoase (3 %), precum și alte boli invalidante (9 %). Ca boli asociate, pe primul loc se situează cordul pulmonar cronic cu 10 % (raportat la totalul pensionaților respiratori), diabetul cu 5 %, tuberculoza stabilizată cu 3 %, precum și un procent de 14 % cu diferite alte afecțiuni (cardiace, digestive, neuropsihice, locomotorii etc.) Față de alte statistici mai vechi (5–13), remarcăm o scădere a sindroamelor posttuberculoase și a fibrozelor profesionale.

Desigur, aceste boli invalidante au determinat economiei noastre și în general societății, dar și bolnavilor, mari eforturi materiale, datorită tratamentelor costisitoare și îndelungatei perioade de absenteism de la locul de muncă. Numai în ultimele 12 luni care au precedat pensionarea s-au însumat în medie 1115 zile de concediu medical, cele mai lungi concedii medicale, în medie 132 de zile, acordîndu-se pentru pensionații din anul 1991. O problemă care ne-a preocupat în cadrul studiului de față a fost ruta omului bolnav în unitățile sanitare, gradul de adresabilitate a acestora și, de ce nu, unele indicații privind competența profesională a cadrelor și dotarea unităților care investighează și tratează bolnavii respiratori cronici. O sinteză a acestora este desigur documentarul de pensionare, complectat mai mult sau mai puțin conștiincios, cu diagnosticul bine justificat. Cele mai multe propuneri de pensionare provin din secția interne a Spitalului județean Deva (56 %), Policlinica Deva și în special Cabinetul de oncologie (16 %), ca și Secția de pneumologie din sanatoriul Geoagiu (15 %); cu procente mai mici contribuie Secția de pneumoftiziologie (5 %), Secția oncologie (4 %), alte spitale cu 2 % și clinici cu 1 %.

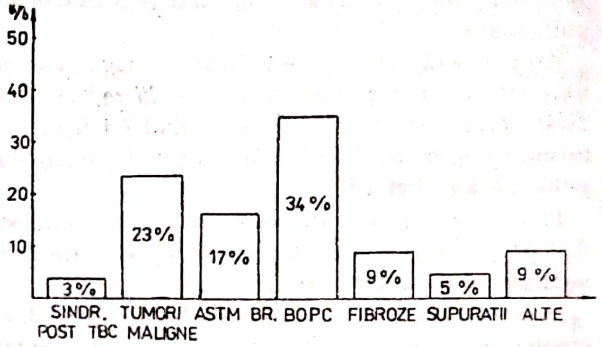


Figura 1: Cauza invalidității prin boli respiratorii cronice 1987–1991

Cu ocazia reviziilor periodice, investigațiile s-au făcut de regulă la unitățile care au făcut și propunerile de pensionare. Din situația actuală a pensionaților nu putem trage concluzii edificatoare, pe de o parte datorită diversității diagnosticelor, iar pe de altă parte timpului de urmărire, care variază de la 1 la 5 ani. Totuși, din totalul pensionaților, 55 % se prezintă la reviziile periodice, cei mai mulți suferă o agravare mai lentă sau mai rapidă, în funcție de natura bolii, 17 %

Scanned with OKEN Scanner

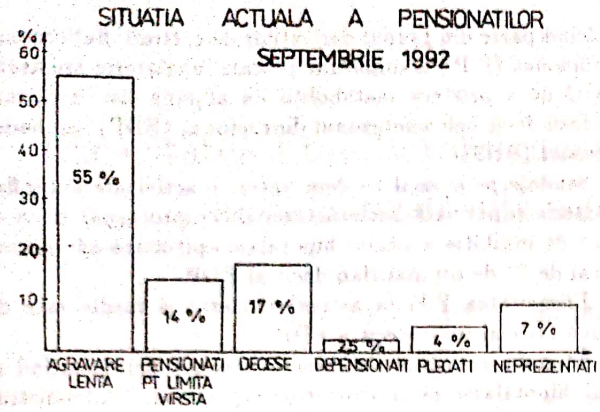


Figura 2: Situația actuală a pensionaților prin boli pulmonare cronice (septembrie 1992)

au decedat, 14 % au trecut la pensia de limită de vîrstă, 7 % nu s-au prezentat la revizie, 4 % sînt plecați, 2,5 % depensionați (fig. 2).

Concluzii

- Incidența pensionărilor prin boli respiratorii cronice constituie un indicator important în ceea ce privește situația epidemiologică a acestor boli într-un teritoriu dat, prognosticul și evoluția acestora, impactul asupra vieții economico-sociale a populației;
- Bolile respiratorii cronice sînt boli invalidante costisitoare, cu internări numeroase, ce implică pentru societate și pentru bolnavi pagube importante. In ultimii 5-6 ani, printre bolile invalidante respiratorii predominau BPOC și tumorile maligne. Au scăzut mult cazurile de sindroame posttuberculoase și fibrozele difuze profesionale. Ca boli asociate pe primul loc este cordul pulmonar cronic.
- La bolnavii pensionați evoluția este gravă, procentul de depensionați mic, nu se aplică metode de pensionare, iar între internări tratamentul ambulator este sporadic și adesea incorect.
- Factorii de risc pentru apariția și evoluția nefavorabilă sînt: navetismul, mediul poluant, efortul fizic excesiv, pe lîngă alți factori unanim recunoscuți, ca fumatul și alcoolismul. Nu se iau măsuri profilactice la locul de muncă, dar nici rețeaua medicală de bază și de specialitate (interne, pneumoftiziologie) nu aplică organizat măsuri de profilaxie secundară: depistare precoce, măsuri curativo-profilactice eficace.
- In județul Hunedoara nu există unități sau secții specializate pentru investigații și tratament specific bolilor pulmonare cronice netuberculoase. Scurtele perioade de internare în secțiile de interne și dotarea insuficientă a acestora nu permit tratamentul eficace al puseelor de reacutizare. Unii bolnavi mai pot folosi unele paturi afectate tuberculozei, dar nici acolo nu beneficiază de condiții corespunzătoare de tratament. Bronhopneumopații cronici nu sînt revendicați de nici o specialitate, sînt pasați de la o unitate la alta, se internează de multe ori prin serviciile de urgență, sînt externați intempestiv, pentru alte solicitări ale paturilor.
- Pentru inițierea unor măsuri cu șanse de reușită în ceea ce privește profilaxia și asistența acestor categorii de boli, considerăm că se impune în mod necesar distribuirea pentru pneumologie a unor paturi din cele existente, precum și înființarea unor cabinete de pneumologie pentru asistența ambulatorie și dispensarizarea bolnavilor.

Bibliografie

1. **G Teodorovici, C Ionescu, A Arbore,** Concepții actuale în epidemiologia bolilor pulmonare, *Pneumoftiziologia 1982; 4: 359–363.*
2. **Șt Duțu, C Stupcanu, Zoica Jienescu, Nicoleta Bîscă,** Urmărirea în timp a stării funcționale pulmonare la bolnavii cu BPOC, *Pneumoftiziologia 1983; 2: 133–142.*
3. **A Georgescu,** Morbiditatea cu invaliditate prin afecțiuni respiratorii, *Practica luptei antituberculoase 1988: 165–173.*
4. **M Ghenciu, T Mihăiescu,** Implicațiile astmului bronșic în societatea contemporană, *Pneumoftiziologia, 1987; 4: 289–294.*
5. **V Grigorescu, G Putaru,** Studiu asupra pierderii capacității de muncă prin bronhopneumopatia obstructivă cronică, *Pneumoftiziologia 1986; 3: 213–220.*
6. **C Ionescu, G Arbore, P Tudose, C Armașu,** Sondaje privind prevalența bronșitei cronice în județul Iași, *Pneumoftiziologia 1982; 4: 365–370.*
7. **D Cioflec,** Aspecte organizatorice ale asistenței bolnavilor cu maladii pulmonare cronice în județul Timiș, *Pneumoftiziologia 1987; 4: 325–329.*
8. **C Anastasatu, H Morgenstern, D Burnea, M Cristea, V Mangiulea, L Pruteanu,** riscul de cancer bronho-pulmonar la bolnavii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, *Pneumoftiziologia 1982; 3: 211–218.*
9. **Zoica Jienescu, I Hînsa, M Giurgea, G Bungețianu, Șt Duțu,** Anchetă epidemiologică privind tusea cronică și disfuncția ventilatorie obstructivă în mediul rural, *Pneumoftiziologia 1977; 4: 207–209.*

Scanned with OKEN Scanner

10. **G Unteanu,** Importanţa clinică a cordului pulmonar în BPOC, *Ftiziologia 1973; 4: 405-414.*
11. **Şt Duţu, G Bungeţianu, Zoica Jienescu,** Studiu epidemiologic al BPOC într-un teritoriu al oraşului Bucureşti. *Ftiziologia 1972; 3: 261-282.*
12. **O Bercea,** Aspecte actuale ale asistenţei bolilor respiratorii cronice netuberculoase, *Practica luptei antituberc 1986: 129-134.*
13. **A Bulla, D Plopeanu, Fl Mihălţan, Domnica Chiotan,** Statistical and epidemiological study on the situation and trends of chronic respiratory diseases in Romania and in Europe, *Probl tuberc boli pulm cr 1988; 22: 87-94.*

Fluticazon Propionat

O nouă achiziţie pentru terapia cortizonică pe cale inhalatorie
SEF-SEPCR Simpozion
London 12 septembrie 1990

Corticoizii administraţi pe cale inhalatorie fac parte din medicaţia de bază a tratamentului cronic al astmului bronşic. Controlul formelor medii şi moderate cu doze mici şi al celor severe cu doze ridicate este demonstrat în prezent.

Făcînd parte din grupul derivaţilor de cortisol, fluticazonul propionat (F.P.) administrat pe cale inhalatorie are avantajul de a produce metaboliţii cu acţiune sistemică mai redusă decît belcometazonul dipropionat (BDP) sau budesonidul (BDS).

Studiile pe animal au demonstrat o activitate antiinflamatorie superioară beclometazonului dipropionat şi un efect de inhibiţie a axului hipotalamo-pituitaro-adrenocortical de 50 de ori mai slab decît al BDP.

Eficacitatea F.P. în astmul moderat şi mediu este de două ori mai mare decît a BDP.

Efectele secundare sînt practic absente, neinfluenţînd axul hipotalamo-pituitaro-corticosuprarenal. Administrarea în pulbere cu ajutorul Diskhalerului sau cu aerosoli dozaţi sînt similare ca efect, dar pacienţii preferă Diskhalerul.

Dozele înalte de F.P. protejează mai bine unele forme de astm sever decît BDP la aceleaşi doze. In cazul astmului sever F.P. la doza de 1 mg/zi are aceeaşi eficacitate cu 2mg/zi de BDP. In concluzie noul produs al casei GLAXO aduce în arsenalul terapeutic al astmului un produs capabil să dea noi speranţe pentru pacient şi medic în controlul astmului cu medicamente cu nocivitate redusă.

P.STOICESCU

Scanned with OKEN Scanner

Eficacitatea Etambutolului comparativ cu a Streptomicinei în faza inițială cvadruplă a regimurilor de scurtă durată

C.Marica*, Mirela Mitrea*, Ileana Rohan*, C.Anastasatu*

Pentru a testa comparativ eficacitatea SM și EMB în cadrul unor regimuri cvadruple de chimioterapie de scurtă durată, au fost constituite prin randomizare două loturi de bolnavi cu tuberculoză pulmonară la prim tratament, pozitivi la examenul microscopic al sputei pentru BK. La un lot (59 bolnavi) s-a instituit în regimul standardizat RHSZ 2/7, iar la cel de al 2-lea (61 bolnavi) s-a utilizat regimul RHZE 2/7.

Structura loturilor s-a dovedit omogenă din punct de vedere al repartiției cazurilor, în funcție de forma anatomo-radiologică, regimul terapeutic și sensibilitatea la tuberculostatice.

Urmărirea evoluțiilor clinice, bacteriologice și radiologice indică, chiar în condițiile intervalului redus ales (două luni), o eficacitate similară a SM și EMB în cadrul regimurilor cvadruple din faza intensivă inițială a tratamentului antituberculos. Posibilitatea ca aceste rezultate să fie dependente de acțiunea bactericidă concomitentă a rifampicinei, hidrazidei și pirazinamidei impune în continuare testarea eficacității comparative a schemei triple RHZ 2/7 cu scheme cvadruple RHSZ 2/7 și RHZE 2/7, pe o perioadă mai lungă de urmărire.

Cuvinte cheie: *terapie antituberculoasă, regimuri terapeutice*

Afin de tester de manière comparative l'efficacité de la streptomycine (SM) avec celle de l'ethambutol (EMB) dans le cadre des régimes quadruples de chimiothérapie de courte durée, on a constitué par randomisation deux groupes de malades avec tuberculose pulmonaire au premier traitement, positifs à l'examen microscopique du crachat. Un groupe (59 cas) a été soumis au regime standardisé RHSZ 2/7, tandis que l'autre (61 cas) au régime RHZE 2/7. La structure des groupes s'est avérée homogène du point de vue de la répartition des cas, par rapport à la forme anatomo-radiologique, le régime thérapeutique et la sensibilité aux tuberculostatiques. La poursuite des évolutions bactériologiques et radiologiques indique, même dans les conditions d'un intervalle réduit (2 mois), une efficacité similaire pour SM et EMB dans le cadre des régimes quadruples pendant la phase intensive initiale du traitement antituberculeux. La possibilité que les résultats soient dépendants de l'action bactéricide concomitante de la rifampicine, de la hydrazide et de la pyrazinamide impose la continuation des tests sur l'efficacité comparative du schéma triple RHZ 2/7 avec les schémas quadruples RHZE 2/7 sur une période plus longue de poursuite.

Mots-clés: *thérapie anti-Tb, régimes thérapeutiques*

In order to test comparatively SM and EMB efficacies within quadruple regimens of short-term chemotherapy, two groups of patients with pulmonary tuberculosis at first treatment, sputum positive under microscopic examination, were constituted through randomization. One group (59 cases) was submitted to the standard regimen RHSZ 2/7, and the other (61 cases) to RHZE 2/7. Group structure was homogeneous from the standpoint of case repartition, according to the anatomo-radiological form, therapeutical regimen, and sensitivity to Tb drugs. Both bacteriological and radiological clinical evolutions show, even in the conditions of a short-time interval (2 months), a similar efficacy of SM and EMB within the quadruple regimens in the initially intensive phase of anti-Tb treatment. It is possible that the results may be dependent upon the concomitantly bactericidal action of: rifampicin, hydrazide and pyrazinamide. Therefore, a further testing of the comparative efficacy of the triple regimen RHZ 2/7 with the quadruple RHSZ 2/7 and RHZE 2/7 during a longer follow-up is required.

Key-words: *Tb therapy, therapeutical regimens*

Chimioterapia intensivă bazată inițial pe administrarea timp de 2–3 luni a unor regimuri cvadruple și, în ultimul timp fiind preferate regimuri triple (INH, RMP, PZM) cu sau fără streptomicină sau etambutol, urmate de regimuri duble (INH + RMP) pînă la 6–9 luni, continuă să reprezinte tratamentul standard al oricărei tuberculoze activ evolutive. In multe cercetări făcute în ultimul timp sub auspiciile UICT, s-a încercat evaluarea comparativă fie a PZM și EMB, fie a SM și EMB ca al patrulea drog al regimurilor cvadruple de scurtă durată.

Material și metodă

În vederea testării eficacității comparative a SM și EMB în cadrul unor regimuri cvadruple de chimioterapie de scurtă durată, au fost constituite în cadrul Institutului de pneumoftiziologie prin randomizare două loturi însumînd 120 de bolnavi. Au fost incluși numai bolnavii diagnosticați cu tuberculoză pulmonară la prim tratament, pozitivi la examenul microscopic, internați în cadrul secției medicale.

*Institutul de pneumoftiziologie, București și U.M.F. București

Scanned with OKEN Scanner

Evidența evoluției cazurilor a fost făcută pe baza unei fișe tip de cercetare, consemnîndu-se pe de o parte investigația bacteriologică, trei produse de spută inițial și, din două în două săptămîni în primele două luni de tratament, cîte două produse, făcîndu-se examen microscopic și cultură pentru bK și, pe de altă parte, investigația radiologică inițial și la două luni de tratament, efectuîndu-se radiografie standard, tomografie, calculîndu-se scorul lezional și cavitar pe baza metodei cunoscute.

Nu au fost asociate alte medicații (corticoterapie, pansamente gastrice, vitamine etc.), cu excepția medicației antidiabetice necesare.

Rezultate

În primul lot, care a cuprins 59 de bolnavi (49,2 %), s-a instituit tratament standardizat cu RHSZ. Cel de al doilea lot, care a cuprins 61 de pacienți (50,8 %), a fost supus tratamentului inițial cu RHZE 2/7.

Structura loturilor a fost următoarea: femei 87 (72,5 %), bărbați 33 (27,5 %), din care în lotul care a primit streptomicină femei 76 %, bărbați 24 %, iar în lotul cu EMB - femei 69 %, bărbați 31 %. Din totalul cazurilor: urban 70 bolnavi (58 %), rural 50 bolnavi (42 %).

Distribuția cazurilor în funcție de forma clinică scoate în evidență o predominanță absolută a formelor cavitare (71,7 %) față de formele infiltrative (8,3 %) și ulcero-nodulare (28 %), proporție relevată de altfel și de rezultatele recentelor anchete naționale de chimioterapie.

Repartiția cazurilor în funcție de forma clinică și schema terapeutică utilizată (fig. 1) relevă o structură a loturilor omogenă.

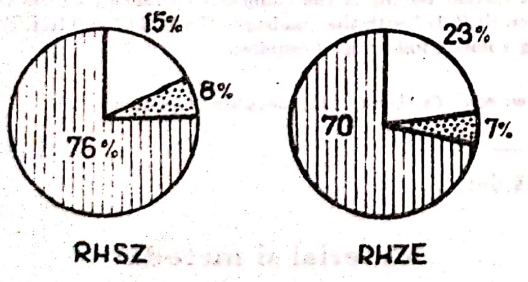


Figura 1

a demonstrat aceeași omogenitate: astfel, la cei supuși tratamentului cu RHSZ s-a decelat sensibilitate generală în 53 de cazuri (89,8 %) și rezistență în 6 cazuri (10,2 %). La lotul tratat cu RHZE sensibilitatea generală a fost decelată în 56 de cazuri (90,8 %), iar rezistență în 5 cazuri (8,2 %). Pe parcursul urmăririi clinice nu s-au înregistrat reacții adverse care ar fi impus sistarea tratamentului, toleranța a fost în general bună și nu au existat excluderi din loturi.

Evoluția clinică a fost favorabilă la ambele loturi. Curba ponderală a relevat rezultate superpozabile, astfel: cîștig ponderal la două luni la lotul cu SM la 86,4 % din pacienți, iar la lotul EMB 86,3 % din cazuri.

Evoluția bacteriologică indică la lotul supus tratamentului cu SM, o proporție a negativării prin microscopie de 96,6 %, iar în culturi, la două luni de tratament, de 93,2 %; rezultatele sînt absolut comparabile cu cele obținute la bolnavii tratați cu EMB : microscopie 98,4 % negativări și culturi 93,4 % negativări.

În privința evoluției radiologice, cu rezervele pe care le avem în evaluarea rezultatelor date de timpul relativ scurt de urmărire, scorul lezional este comparabil în cele două loturi de bolnavi în funcție de faza intensiv inițială de tratament; chiar dacă există unele diferențe, acestea sînt nesemnificative din punct de vedere statistic, media scorului lezional fiind de 1,69 la lotul care a primit streptomicină și 1,54 la lotul tratat cu etambutol ca al 4-lea drog.

Și în ceea ce privește scorul cavitar după faza intensivă inițială rezultatele sînt oarecum similare : astfel, la lotul care a primit SM, media scorului cavitar la două luni a fost de 5,85, iar la lotul cu EMB 5,48, diferențe nesemnificative din punct de vedere statistic.

Discuții și concluzii

Deși intervalul ales pentru urmărirea cazurilor a fost destul de redus, putem afirma, pe baza datelor obținute, existența unei eficacități comparative a SM și EMB în cadrul regimurilor cvadruple din faza intensivă inițială a chimioterapiei de scurtă durată.

Se pune însă următoarea întrebare: validarea acestei concluzii este sau nu dependentă de acțiune bactericidă concomitentă a RMP, INH și PZM în această primă fază de tratament? Inclinăm să credem că răspunsul este afirmativ și, din aceste considerente, studiul rămîne deschis unui nou experiment clinic, în care să testăm eficacitatea comparativă a schemei triple RHZ cu schemele cvadruple RHSZ și RHZE pe o perioadă mult mai lungă de urmărire, respectînd însă aceleași condiții ca cele ale studiului actual. Firește, s-ar mai putea naște și întrebarea: este posibilă eliminarea din schema cvadruplă a SM sau EMB în actualele condiții ale endemiei tuberculoase din țara noastră?

Scanned with OKEN Scanner

Studiile viitoare cred că ne vor aduce răspunsul şi la această întrebare.

Bibliografie

1. **Anastasatu C, Bercea O, Sibila S, Corlan E şi al.,** Cercetări privind fundamentarea, aplicarea şi evaluarea "Programului naţional de chimioterapie antituberculoasă", *Sesiunea ştiinţifică a cadrelor didactice I.M.F. Bucureşti, 20–21.V.1977.*
2. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E şi al,** Chimioterapia intermitentă de la început sau numai după o perioadă de administrare zilnică, *Pneumoftiziologia 1977; 4: 193-205.*
3. **Anastasatu C, Mihăilescu P, Gartner A, Bogdănescu V şi al.,** Enquête nationale d'évaluation de la chimiothérapie de la tuberculose en Roumanie. *Participation à l'enquête coopérative de l'Union Internationale contre la Tuberculose, Bull UICT 1979; 54: 40–44.*
4. **Corlan E,** Evaluarea chimioterapiei iniţial intermitentă Teză doctorat, *I.M.F. Bucureşti, 1979.*
5. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E şi al.,** Administration quotidienne contre administration intermittente des médicaments au cours de la phase d'attaque dans la chimiothérapie de la tuberculose, *Bull UICT 1979; 54: 28–29.*
6. **Anastasatu C, Mihăilescu P, Gartner A şi al.,** National inquiry on tuberculosis chemotherapy evaluation in Romania, *Probl Tuberk 1980; 16: 9–24.*
7. **Anasatasatu C, Bercea O, Corlan E şi al.,** Regimuri cu durata de 6 luni debutînd cu asocierea cvadruplă RHSZ în aplicare zilnică sau intermitentă, *A XII-a Conferinţă Naţională de Tuberculoză, Bucureşti, 3–4.VI.1980, p.119.*
8. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E,** Administrarea ab initio intermitentă a medicamentelor în chimioterapia antituberculoasă de scurtă durată. *A XII-a Conferinţă Naţională de Tuberculoză, Bucureşti, 3–4.VI.1980, p.140.*
9. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E,** Experimente clinice controlate privind chimioterapia de la început intermitentă a tuberculozei pulmonare cu regimuri de scurtă durată (6 luni), *Probl Tuber 1981; 27: 7.*
10. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E şi al.,** Rezultate tardive ale chimioterapiei antituberculoase de scurtă durată experimentată de Institutul de ftiziologie, *Bucureşti 6.III.1981.*
11. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E,** Rezultate preliminare ale experimentului pilot de chimioterapie antituberculoasă de scurtă durată, *Pneumoftiziologia 1984; 2: 135–141.*
12. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E,** Rezultatele la distanţă ale experimentului pilot de chimioterapie antituberculoasă de scurtă durată în cazuri pozitive de microscopie, *Pneumoftiziologia 1984; 4: 321–333.*
13. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E,** Chimioterapia antituberculoasă de scurtă durată (6 luni) în condiţii de program. 1, Rezultate imediate şi tardive ale unui experiment pilot în cazuri bK pozitive la microscopie, *Probl tuberc boli pulm cr 1984; 19: 87–103.*
14. **Anastasatu C, Corlan E, Didilescu C, Pătru Lucia,** Chimioterapia antituberculoasă în condiţii de program. 2. Studiu pilot în vederea stabilirii strategiei terapeutice în cazurile de tuberculoză pulmonară radiologic pozitive, bacteriologic (microscopic) negative, *Probl tuberc boli pulm cr, 1985; 20: 88–90.*
15. **Anastasatu C, Corlan E,** Late results of short course (6 months) ab initio intermitent (2/7) chemotherapy in programme conditions, *Prax Klin Pneumol 1985; 39: 768–769.*
16. **Anastasatu C, Corlan E,** Method to elaborate a national programme of short-course chemotherapy: experience of Romania, *Pneumoftiziologia 1986; 1: 23–28.*
17. ******* Instrucţiuni privind aplicarea regimurilor antituberculoase de scurtă durată (3+3), *Practica luptei antituberc 1986; 103–110.*
18. **Anastasatu C, Corlan E,** Evaluarea de etapă a introducerii chimioterapiei de scurtă durată ca terapie de rutină la jumătate din judeţele ţării, *Practica luptei antituberc 1987; 151–162.*

Scanned with OKEN Scanner

Studiile viitoare cred că ne vor aduce răspunsul și la această întrebare.

Bibliografie

1. **Anastasatu C, Bercea O, Sibila S, Corlan E și al.,** Cercetări privind fundamentarea, aplicarea și evaluarea "Programului național de chimioterapie antituberculoasă", *Sesiunea științifică a cadrelor didactice I.M.F. București, 20–21.V.1977.*
2. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E și al,** Chimioterapia intermitentă de la început sau numai după o perioadă de administrare zilnică, *Pneumoftiziologia 1977; 4: 193-205.*
3. **Anastasatu C, Mihăilescu P, Gartner A, Bogdănescu V și al.,** Enquête nationale d'évaluation de la chimiothérapie de la tuberculose en Roumanie. *Participation à l'enquête coopérative de l'Union Internationale contre la Tuberculose, Bull UICT 1979; 54: 40–44.*
4. **Corlan E,** Evaluarea chimioterapiei inițial intermitentă Teză doctorat, *I.M.F. București, 1979.*
5. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E și al.,** Administration quotidienne contre administration intermittente des médicaments au cours de la phase d'attaque dans la chimiothérapie de la tuberculose, *Bull UICT 1979; 54: 28–29.*
6. **Anastasatu C, Mihăilescu P, Gartner A și al.,** National inquiry on tuberculosis chemotherapy evaluation in Romania, *Probl Tuberk 1980; 16: 9–24.*
7. **Anasatasatu C, Bercea O, Corlan E și al.,** Regimuri cu durata de 6 luni debutînd cu asocierea cvadruplă RHSZ în aplicare zilnică sau intermitentă, *A XII-a Conferință Națională de Tuberculoză, București, 3–4.VI.1980, p.119.*
8. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E,** Administrarea ab initio intermitentă a medicamentelor în chimioterapia antituberculoasă de scurtă durată. *A XII-a Conferință Națională de Tuberculoză, București, 3–4.VI.1980, p.140.*
9. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E,** Experimente clinice controlate privind chimioterapia de la început intermitentă a tuberculozei pulmonare cu regimuri de scurtă durată (6 luni), *Probl Tuber 1981; 27: 7.*
10. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E și al.,** Rezultate tardive ale chimioterapiei antituberculoase de scurtă durată experimentată de Institutul de ftiziologie, *București 6.III.1981.*
11. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E,** Rezultate preliminare ale experimentului pilot de chimioterapie antituberculoasă de scurtă durată, *Pneumoftiziologia 1984; 2: 135–141.*
12. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E,** Rezultatele la distanță ale experimentului pilot de chimioterapie antituberculoasă de scurtă durată în cazuri pozitive de microscopie, *Pneumoftiziologia 1984; 4: 321–333.*
13. **Anastasatu C, Bercea O, Corlan E,** Chimioterapia antituberculoasă de scurtă durată (6 luni) în condiții de program. 1, Rezultate imediate și tardive ale unui experiment pilot în cazuri bK pozitive la microscopie, *Probl tuberc boli pulm cr 1984; 19: 87–103.*
14. **Anastasatu C, Corlan E, Didilescu C, Pătru Lucia,** Chimioterapia antituberculoasă în condiții de program. 2. Studiu pilot în vederea stabilirii strategiei terapeutice în cazurile de tuberculoză pulmonară radiologic pozitive, bacteriologic (microscopic) negative, *Probl tuberc boli pulm cr, 1985; 20: 88–90.*
15. **Anastasatu C, Corlan E,** Late results of short course (6 months) ab initio intermitent (2/7) chemotherapy in programme conditions, *Prax Klin Pneumol 1985; 39: 768–769.*
16. **Anastasatu C, Corlan E,** Method to elaborate a national programme of short-course chemotherapy: experience of Romania, *Pneumoftiziologia 1986; 1: 23–28.*
17. *** Instrucțiuni privind aplicarea regimurilor antituberculoase de scurtă durată (3+3), *Practica luptei antituberc 1986; 103–110.*
18. **Anastasatu C, Corlan E,** Evaluarea de etapă a introducerii chimioterapiei de scurtă durată ca terapie de rutină la jumătate din județele țării, *Practica luptei antituberc 1987; 151–162.*

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

First Choice Therapy In Asthma

beclomethasone dipropionate

BECLOMET®

Without Systemic Side Effects

ORION

Orion Corporation
ORION PHARMACEUTICA

Orionintie 1
P.O.Box 65
SF-02101 Espoo, FINLAND

Tel. int. +358-0-4291
Telex 124721 orion sf
Telefax +358-0-4293815

REFERATE GENERALE

Radicali liberi în silicoză

DIDI SURCEL*

Inhalarea îndelungată a pulberilor de siliciu induce, în aparatul respirator, stress oxidativ, ca urmare a formării de radicali liberi (RL). Aceştia au origine exogenă (rezultat al structurii chimice a pulberilor) sau endogenă (rezultat al endocitării pulberilor de silice). Ionii de fier bivalent sînt implicaţi în generarea de RL, iar substanţele cu acţiune antioxidantă şi de chelare a fierului blochează evoluţia silicozei.

Cuvinte cheie: *silicoză, radicali liberi, fier bivalent, antioxidanţi*

L'inhalation prolongée des poudres de silicium induit un stress oxydatif au niveau de l'appareil respiratoire, dû à la formation des radicaux libres (RL). L'origine de ces derniers est exogène (comme résultat de la structure chimique des poudres) ou bien endogène (résultat de l'endocytose des poudres de silicium). Les ions de Fe bivalent sont impliqués dans la génération des RL, alors que les substances à action antioxydante et de chélation du fer bloquent l'évolution de la silicose.

Mots-clés: *silicose, radicaux libres, Fe bivalent, antioxydants.*

The prolonged inhalation of silicon powders induces an oxidative stress at respiratory system level, due to the formation of free radicals (FR). Free radical origin is either exogenous (as a result of the chemical structure of powders) or endogenous (result of the endocytosis of silicon powders). Bivalent Fe ions are implied in FR generation, and the substances with Fe chelating and antioxidizing actions block the evolution of silicosis.

Key-words: *silicosis, free radicals, bivalent Fe, antioxidants.*

Expunerea îndelungată la pulberi silicogene se însoţeşte de o cascadă de reacţii inflamatorii şi fibrotice în plămîni, rolul central avîndu-l macrofagul alveolar (Ma) (1, 3, 7, 11, 13, 27, 28, 30, 36). Caracteristica acestor reacţii constă în acumularea de celule inflamatorii şi imunocompetente în tractul respirator inferior, activarea lor, urmată de injuria celulelor parenchimatoase şi fibrozarea structurilor alveolare (7, 8, 11, 13, 31). Ma, activat prin expunerea la cuarţ, participă în cadrul procesului de silicogeneză cu o largă paletă de mediatori solubili, responsabili de iniţierea şi perpetuarea reacţiilor inflamatorii şi fibrotice (1, 3, 8, 9, 12). Aceşti factori, extrem de variaţi ca structură şi mecanism de acţiune, pot fi grupaţi în următoarele categorii: (1) radicali oxigenaţi liberi (ROL); (2) enzime citoplasmatice şi lizosomale (hidrolaze, elastaze, colagenaze); (3) factori chemotactici pentru neutrofile, monocite, limfocite, fibroblaşti; (4) factori procoagulanţi; (5) acidul arahidonic şi metabolitii lui; (6) citokine; (7) factori de creştere, factori ce afectează proliferarea fibroblastului şi sinteza de colagen (1, 3, 7, 8, 10, 27, 28, 29, 34, 36, 37).

*Institutul de sănătate publică şi cercetări medicale — Cluj-Napoca

ROL: aspecte generale

Radicalii liberi sînt atomi sau molecule care au un număr de electroni nepereche pe ultimul strat, ceea ce le conferă o mare reactivitate, cu realizarea de efecte biologice (13, 14, 15, 18, 20, 32, 34). Principalii membri ai familiei de ROL implicaţi în inducerea de efecte biologice sînt: radicalul anion superoxid (O_2^-); peroxidul de O_2(H_2O_2), care deşi nu este un radical liber propriu-zis, este foarte reactiv, constant prezent în stress-ul oxidativ; radicalul hidroxil (OH^-) este singurul din familia ROL, care interacţionează nemijlocit cu constituienţii celulari, iar primele mecanisme induse în distrucţia tisulară sînt cele de lipoperoxidare membranară (5, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 20, 25).

Surse de ROL în plămîni. În condiţii fiziologice, ROL se produc: (a) în mitocondrii, în cursul metabolismului oxidativ prin reducerea monovalentă a O_2 molecular (12, 14, 18, 33, 34); (b) în cursul autooxidării de compuşi organici uzaţi (18); (c) în cursul procesului de fagocitoză (12, 13, 18, 31); (d) în cursul

Scanned with OKEN Scanner

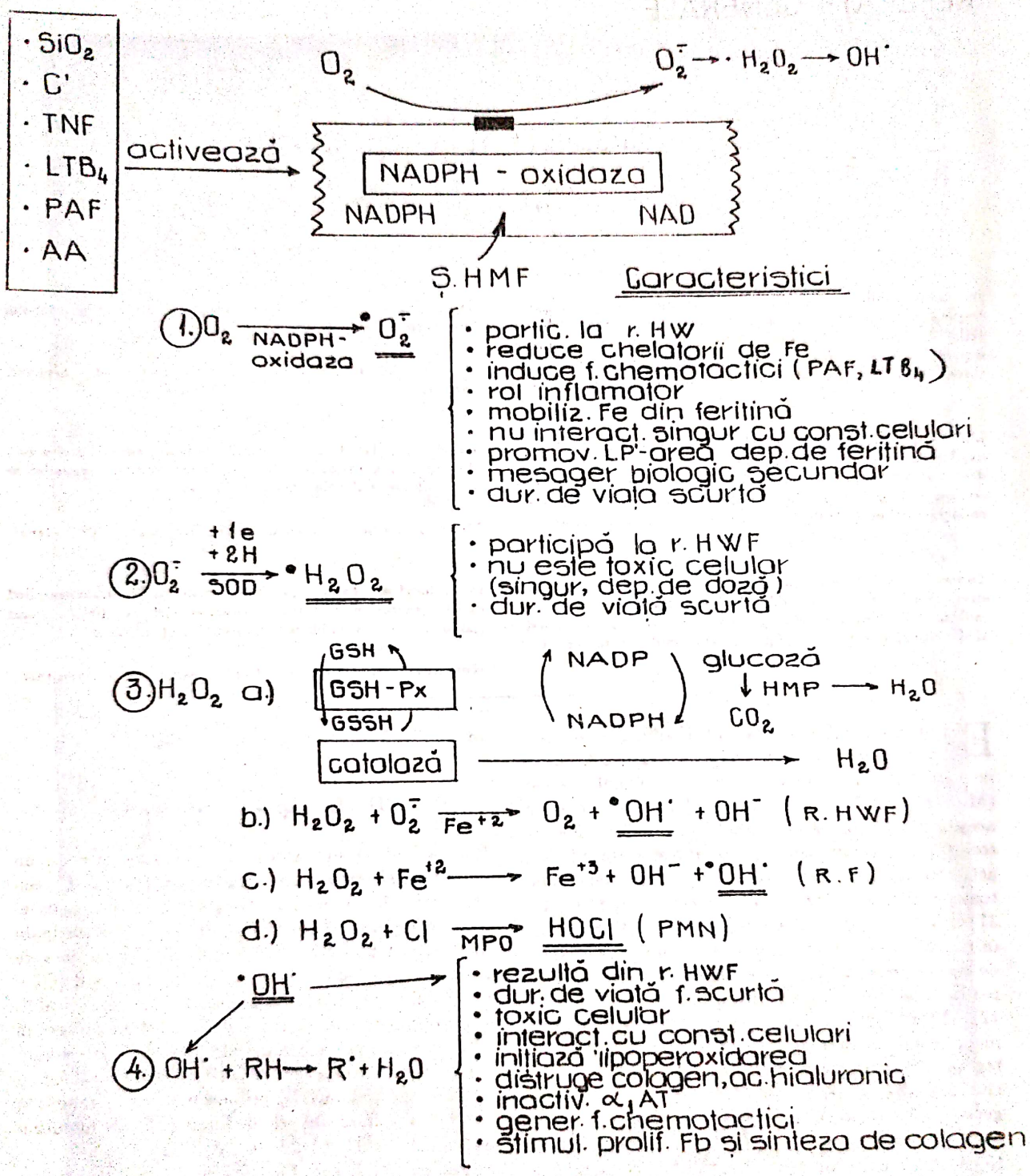


Figura 1: Schema de activare clasică a oxigenului. Principalii reprezentanți ai ROL; caracteristici.

Scanned with OKEN Scanner

metabolizării acidului arahidonic, fie pe calea ciclooxigenazei (CO), în sinteza de prostaglandine (PG), cînd endoperoxizii PGH_2 trec în PGG_2 (13), fie pe calea lipooxigenazei (LO) prin sinteza de mono HETE (5, 11, 12, 34); (e) în cursul reacțiilor de oxidoreducere induse prin administrarea sau expunerea la oxidanți (12); (f) în citocromul P_{450}, sub acțiunea unor substanțe chimice (12, 34). In condiții patologice, producția excesivă (ca nivel și durată) de ROL este generată mai frecvent în următoarele condiții: (a) expunere îndelungată, profesională, la substanțe chimice diverse (3, 5, 6, 8, 10, 27, 29, 34, 36, 37, 38); (b) acumulare excesivă de celule inflamatorii (neutrofile, macrofage, eozinofile, mastocite) intens fagocitare și secretoare a unor factori inductori de ROL (3, 7, 8, 11, 14, 28, 31, 34); (c) nivel crescut de Fe în sisteme biologice, asociat fie unui proces inflamator cronic (6, 7, 8, 15, 19, 20, 24), fie unui proces proliferativ (20), fie unor oxidanți (4, 12, 20); (d) sinteza intensă de eicosanoide (12, 13, 15, 34); (e) activarea sistemului complement (35); (f) distrucție tisulară prin generare de procese oxidative și acumulare de celule inflamatoare (32).

La aceste posibilități multiple de generare a ROL, organismul răspunde printr-un sistem antioxidant (SAO) bine pus la punct (3, 6, 7, 8, 10, 15, 19, 32); astfel, efectele nocive apar doar cînd aceștia sînt produși în cantități foarte mari, continuu, depășind posibilitățile de protecție ale sistemului antioxidant (SAO) (10, 13, 14, 24). Producția de ROL în plămîni este influențată pe de o parte de factori extrinseci (natura pneumotoxinei, gradul de citotoxicitate, doză, asociere fumat), iar pe de altă parte, de factori intrinseci (tipul celulelor generatoare de ROL), gradul de activare celulară (34), expresie maximă a AgIa pe suprafața Ma (34), sinteza de metaboliți ai AA, (7, 12, 34).

Schema clasică de activare a O_2 cu generare de ROL în plămîni (fig. 1).

Macrofagul conține, în membrană, sistemul enzimatic NADPH- oxidaza, care acționează ca donator de electroni (13), transferînd un electron la O molecular cu generare de O_2^-, iar restul de ROL se produc prin reducere succesivă (5–8, 11, 13–15, 20, 32, 31, 38). Astfel, în cursul fagocitozei se consumă mari cantități de O_2, cu formare de O_2^-, care, la rîndul său, este supus acțiunii superoxiddismutazei (SOD), cu formare de H_2O_2 și degradarea acesteia în H_2O fie pe calea glutation peroxidazei (GSH-Px), fie a catalazei (5, 6, 8, 13-15, 20). Efectele biologice ale ROL depind de nivelul, durata de acțiune și integritatea SAO (10, 13, 31, 33, 34,). Dintre efectele salutare, eliminarea microbilor, complexelor imune și inactivarea virusurilor constituie elemente de real folos în apărarea nespecifică a organismului (13, 31).

Acțiunea nocivă, rezultat al capacității de a genera factori proinflamatori (3, 31) și a radicalilor OH de a interacționa cu constituienți celulari, este consecința următoarelor tipuri de efecte dezvoltate în plămîni: inactivarea alfa-1-AT (11, 15, 34, 35), generare de factori chemotactici (13, 34), alterare de membrane prin lipoperoxidare (7, 8, 10, 13 14, 20, 34), alterare de receptori membranari (7, 8), distrugere de organite citoplasmatice, structuri nucleare, respectiv lanțuri DNA (8, 10, 13, 14, 20, 34), creșterea permeabilității barierei alveolo- capilare, cu alterarea microcirculației pulmonare (7, 13, 31, 32), activarea intravasculară a complementului (31, 35), inițierea cascadei AA (7, 12) și a sintezei de PAF (7), creșterea eliberării de mediatori anafilactici (7, 13). SAO în plămîni (fig. 2).

In condiții fiziologice, ROL nu ajung să-și exercite efectele biologice, datorită faptului că în toate țesuturile oxigenate sînt prezente cele două enzime SOD și GSH-Px. Dacă se depășește capacitatea acestora (stimulare excesivă), a citocromului P450 (prin xenobiotice, proces inflamator, distrucții tisulare extinse), apar alte componente ale sistemului de apărare, respectiv proteinele de fază acută, care epuizează fierul (34). Plămînul prezintă un SAO important repartizat în 2 compartimente: (a) compartiment pulmonar, cu reprezentantul major MP, și (b) compartimentul circulant, cuprinzînd eritrocitele circulante cu SOD, GHS-Px, catalază, HB și plasma cu Fe legat, vitamine grup E,A,C (8, 10, 14, 15, 24, 34). SAO cu cele două sectoare, enzimatic (SOD, GSH-Px, catalază) și neenzimatic (GSH, vit A, E, C, ceruloplasmină, feritină) și repartizat intracelular (SOD, GSH- Px, catalaza), membranar (vit E) și extracelular (GSH, alfa-1- AT, catalază, ceruloplasmină, vit.A), asigură astfel o foarte bună protecție împotriva ROL (14, 8, 10, 24).

Trei categorii de factori sînt implicați în producția de ROL, cu semnificație în patogeneza și evoluția silicozei:

1. Caracteristicile fizico-chimice și biologice ale particulei de cuarț (natura, cristalinitatea, mărimea și suprafața particulelor cristaline, respectiv mărimea și neregularitățile lor), compoziția chimică, conținutul de microelemente, prezența de cationi metalici, mai ales Fe bivalent, prezența de locusuri reductoare și de activatori ai acestor locusuri (5, 20, 36, 37, 38). Caracteristicele biologice ale pulberilor de siliciu sînt încă puțin cunoscute (22).

2. Factori intrinseci ce țin de subiectul expus: starea SAO fie la nivelul compartimentului pulmonar, fie al celui circulant (eritrocite sau plasmă) (3, 8, 10, 13, 15–17, 19, 24); prezența asociată a unor boli, precum poliartrita reumatoidă, în cursul cărora sînt generate cantități importante de radicali li-

Scanned with OKEN Scanner

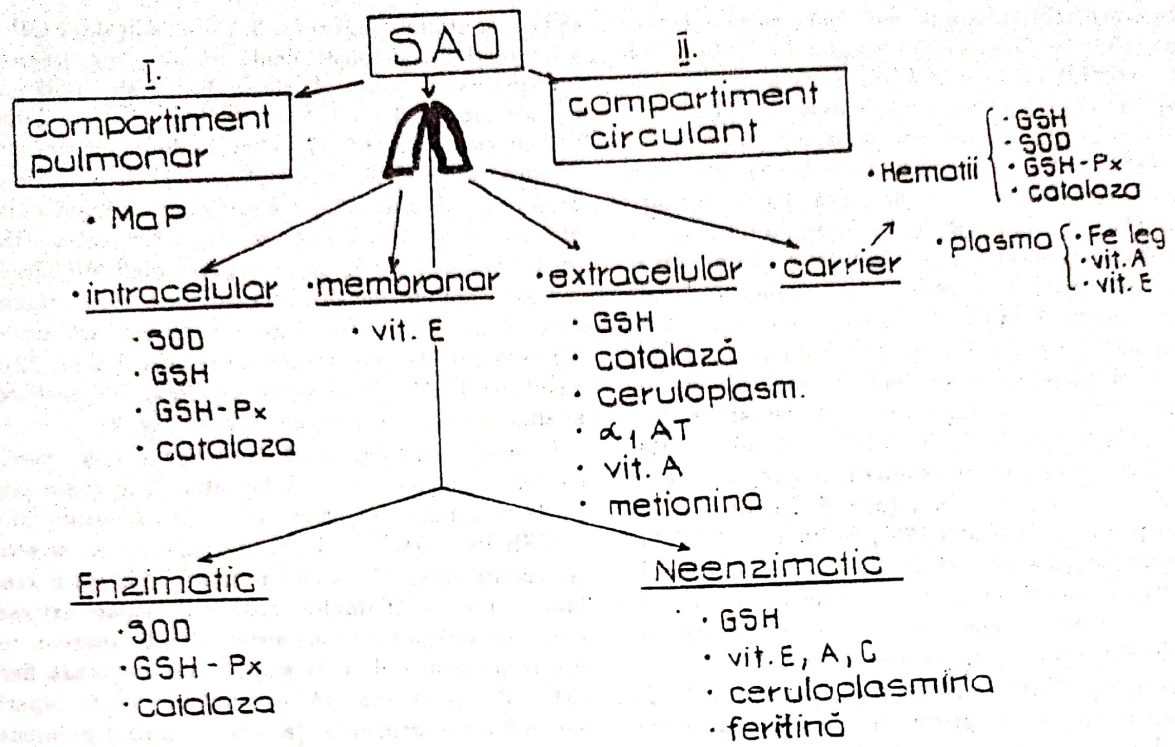


Figura 2: Sistem antioxidant de apărare în silicoză.

beri (RL) (27); starea aparatului respirator (tuberculoză pulmonară, BPOC).

3. Factori extrinseci, ce țin de mediul de viață și de muncă: expunerea concomitentă la alți factori nocivi, generatori de RL (asbest, metale); infecții repetate respiratorii virale și bacteriene, inductoare ale unor răspunsuri de apărare, constant însoțite de ROL și alți mediatori inflamatori (10, 11, 28, 31); obiceiul de a fuma; utilizarea de medicamente oxidante (8, 15, 33, 34); aport de vitamine și alți factori antioxidanți, cu efect benefic în evoluția silicozei (vit. E, A, C și acidul glutamic precursor al glutationului) (10, 19, 33, 34).

Formarea de ROL în procesul de silicogeneză. Pulberea de siliciu-generatoare de RL: studii recente atrag atenția asupra posibilității corelării activității biologice și a citotoxicității cuarțului cu particularitățile structurale, moleculare de suprafață (5, 7, 8, 11, 13, 14, 17, 36, 37). S-au adus dovezi asupra prezenței pe suprafața cuarțului de grupări OH donatoare de H, de grupări O acceptoare de H (32) și, mai recent, a fost evidențiat rolul major pe care îl dețin legăturile electrostatice în interacțiunea SiO_2-MA (36, 37). Studii de spectroscopie electronică în rezonanță de spin evidențiază prezența de RL, respectiv Si și SiO_2, pe suprafața cuarțului proaspăt măcinat (5, 7, 8, 27, 30, 36). RL generați reacționează cu apa și formează radicali hidroxil (OH^-); s-a sugerat că inducerea lipoperoxidării și a lizei celulare în condițiile menționate ar avea la bază generarea acestor ROL (36). S-a demonstrat că pulberea silicogenă proaspăt măcinată este mai citotoxică și mai intens stimulantă pentru MA decît cea măcinată la o dată anterioară; cu cît intervalul de timp de la data măcinării este mai mare, cu atît RL de suprafață și citotoxicitatea sînt mai reduse (20, 27, 30, 36).

Pătrunse în organism, particulele de siliciu se leagă de proteinele gazdei, iar MA le recunoaște cu ajutorul unor receptori specifici, le identifică ca particule străine și apoi le endocitează în vederea îndepărtării lor (27). In etapa a doua, cînd fagosomul (ce include particulele de cuarț) se unește cu lizosomul, prin digerarea părții proteice a complexului se realizează demascarea RL de pe suprafața particulelor de cuarț, iar ciclul se reia. Se apreciază că întîrzierea exprimării de efecte toxice este secundară legării particulelor de proteine, fosfolipide și mai ales de sisteme biologice membranare, realizîndu-se astfel mascarea de RL (27). Majoritatea autorilor consideră că interacțiunea SiO_2-MA este un moment cheie pentru inițierea alterării celulare, ducînd la procese inflamatorii și fibrotice (3, 10, 18,

Scanned with OKEN Scanner

29, 37).

Geneza de ROL prin fagocitele pulmonare în cursul procesului inflamator indus de cuarț. Deși RL, prezenți în însăși structura pulberii de cuarț, sugerează un posibil rol de inițiere a procesului de silicogeneză, ținînd seamă de bogăția efectorilor SAO în plămîni, această sursă de RL nu pare a fi singura și nici cea mai importantă. Există numeroși adepți ai teoriei etiopatogenice a silicozei pe baza procesului inflamator indus de pulberea de siliciu, precum și a activării fagocitelor pulmonare (3, 6–8, 10, 18, 23, 36). In condițiile expunerii îndelungate la cuarț, în căile respiratorii inferioare, macrofagele (M) acumulate și activate realizează un nivel înalt de mediatori inflamatori, printre care ROL ocupă un loc important. Lor li se adaugă și ROL secretați de Ne, recrutate la acest nivel prin factori chemotactici macrofagici (3, 7, 8, 10, 18, 28, 29). Ca urmare a activării fagocitelor pulmonare se intensifică arderile în lanțul respirator și se consumă cantități mari de O_2, care, sub acțiunea NADPH-oxidazei sînt reduse la O_2. Reglarea eliberării de ROL are loc, la acest nivel, prin creșterea afinității acestei enzime pentru substrat, furnizat de ciclul pentozic activat (7, 8, 10, 11, 27, 34). Secvența de reacții induse de siliciu în plămîni începe cu reacțiile (1) și (2) din schema clasică de reducere a O_2, respectiv:

$$2O_2 + NADPH \xrightarrow{NADPH-oxidaza} 2O_2^- + NADP + H \quad [1]$$

Scavenger pentru O_2 este SOD, care catalizează reacția următoare:

$$2O_2^- + 2H \longrightarrow H_2O_2 + O_2 \quad [2]$$

Scavenger pentru H_2O_2 este catalaza și GSH-Px și, în condițiile unor cantități moderate de O_2^- și H_2O_2, reușesc neutralizarea lor fie într-o singură etapă (catalaza), fie în două (GSH-Px), conform următoarelor reacții:

$$2\,H_2O_2 \xrightarrow{catalaza} 2H_2O + O_2 \quad [3]$$

$$2\,H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{GSH-Px} 2H_2O + GSSG \quad [4]$$

$$GSSG + NADPH + H \longrightarrow 2GSH + NADP \quad [5]$$

Reacțiile (1) și (2), lente în condiții fiziologice, asigură intervenția celor 3 enzime cu rol de scavenger. In condițiile expunerii la cuarț, reacțiile sînt accelerate și se ating nivele mari de O_2^- și H_2O_2.

Acești ROL constituie substratul reacțiilor de tip Haber-Weiss- Fenton, în geneza cărora rolul central revine ionilor de fier (5-8, 10, 13-15, 20, 24, 27, 34, 35, 38). Ionii Fe^{+++} ajung în procesul inflamator fie din lactoferina prezentă în granulele neutrofilelor recrutate (15), fie prin mobilizarea ionilor Fe^{+++} din feritina indusă de O_2^- (24).

In prezența ionilor de Fe, reacțiile (1) și (2) continuă cu următoarele:

$$Fe^{+++} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{++} + O_2^- + 2H \quad [6]$$

$$Fe^{++} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{+++} + 2OH^- \quad [7]$$

$$O_2^- + H_2O_2 \xrightarrow{Fe^{++}} OH\cdot + OH^- + O_2 \quad [8]$$

Radicalii OH· generați prin reacțiile Fenton (7) și Haber-Weiss (8) reacționează cu constituienții celulari conform reacției:

$$OH\cdot + RH \longrightarrow R\cdot + H_2O \quad [9]$$

Necesarul de Fe^{++} în geneza de radicali OH· în procesul de silicogeneză.

În condiții fiziologice, nivelul ionilor de fier este redus, iar promovarea de radicali OH· este foarte mică. Cînd nivelul ionilor de fier este ridicat, se realizează o producție crescută de RL, creîndu-se astfel condiții pentru generarea injuriei pulmonare (7, 8, 14, 15). Acțiunea cumulativă a ROL rezultați din reducerea O_2 poate duce la următoarele efecte: moarte celulară, necroză, cancer și fibroză (5). Numeroși autori semnalează faptul că, în procesul de silicogeneză, producția de ROL este dependentă de nivelul ionilor de Fe+ (5, 8, 10, 14, 15, 27, 34, 35), secvența reacțiilor variind, după cum se poate constata în fig. 3.

Pulberea de cuarț, care conține fier sub formă de impurități, dezvoltă următoarele secvențe de reacții, în funcție de timpul care a trecut de la momentul zdrobirii cuarțului și pînă în momentul inhalării:

1. Pulberea de siliciu recent măcinată sau zdrobită are nivele ridicate de RL de suprafață și de ROL rezultați secundar prin interacțiunea RL cu constituienții atmosferici și apă (5, 27, 38), conform reacțiilor:

$$SiO_2\cdot + O_2 \longrightarrow SiO_3\cdot$$

$$Si\cdot + O_2 \longrightarrow SiOO\cdot$$

$$SiO + H_2O \longrightarrow SiOH + OH\cdot$$

Scanned with OKEN Scanner

- prof min. + Fe^{+2} → excess de cc pulm.
- induc. de cc pulm.
  - stress oxidativ
  - particularitățile partic.
  - Fe^{+2} ↑
  - timp de retenție ↑
  - reacții în lanț → ROL ↑
  - form. de adducți → dur. mare de act.

Activarea biol. post - fagocitară a O_2

SM ~ supraf. reduc. (Fe^{+2})
SM ~ -"- rămasă după reduc.
Z ~ mol. țintă (O_2)
Z' ~ entitate electrofilă genotoxică ($OH^{\cdot}$)

Tipul de reacție gener. de RL în funct. de niv. de Fe^{+2} din prof. min.

Red. O_2 (cond. fiziol.)	Pulb. cu Fe^{+2} în cant. red.	Pulb. cu Fe^{+2} în cant. mare	Pulb. cu Fe^{+2} în cant. f. >
$^1\Sigma^+_g O_2$ $^1\Delta_g O_2$ O_2 NADPH-oxidaza ↓ $+e^-$ $O_2^{\cdot}$ SOD ↓ $+e^-$ H_2O_2 GPx catalaza ↓ $+e^-$ $OH^{\cdot}$ Scavenger ↓ $+e^-$ $OH^{\cdot}$ H_2O_2	• O_2^{+} → O_2^{-} • O_2^{-} → H_2O_2 • H_2O_2 $+e^-$ → $OH^{\cdot} + OH^-$ • $OH^{\cdot} + RH = R^{\cdot} + H_2O$ • $OH^{\cdot} + 1e^- \rightarrow H_2O$	• $Fe^{+2} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+3} + OH^{\cdot} + OH^-$ (r F) • $Fe^{+3} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+2} + O_2^{-} + O_2$ • $H_2O_2 + O_2^{-} \xrightarrow{Fe^{+2}} OH^{\cdot} + OH^- + O_2$ (r H.W.)	• $Fe^{+2} + O_2 \rightarrow Fe^{+3} + O_2^{-}$ • $Fe^{+2} + O_2^{-} \rightarrow Fe^{+3} - OH^-$ + { $Fe^{+3} - O^-$; $Fe^{+4} = O$ } • { $Fe^{+3} - O^-$; $Fe^{+4} = O$ } + RH → $R^{\cdot}$ + $Fe^{+3} - OH$

Figura 3: Generarea de RL în funcție de nivelul fierului activ catalitic.

Scanned with OKEN Scanner

$$SiO + OH\cdot \longrightarrow SiOOH$$

$$SiOOH + H_2O \longrightarrow SiOH + H_2O_2$$

Impuritățile de fier (Fe^{++}) accelerează reacțiile de generare a ROL pe suprafața particulelor și prin reacții de tip Fenton

$$Fe^{++} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{+++} + OH\cdot + OH^-$$

Nivelul ridicat al ROL de pe suprafața particulei îi conferă un grad mare de citotoxicitate și o capacitate crescută de stimulare macrofagică.

Astfel sînt generate și în plămîni cantități mari de ROL, postfagocitar, ionilor de Fe2+ revenindu-le și la acest nivel rolul central în dezvoltarea reacțiilor de tip Haber — Weiss — Fenton (HWF). După primele două reacții din schema clasică de activare a O_2 se dezvoltă următoarele:

$$H_2O_2 + Fe^{++} \longrightarrow OH\cdot + OH^- + Fe^{+++}$$

$$Fe^{+++} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{++} + O_2^-$$

$$2O_2\cdot + H_2O_2 \longrightarrow OH\cdot + OH^- + OH^- + O_2$$

Radicalii OH· rezultați interacționează cu constituienții membranei, inducînd ulterior lipoperoxidarea conform reacției:

$$OH\cdot + RH \longrightarrow R\cdot + H_2O$$

2. Cînd pulberea de siliciu cu impurități de fier (Fe^{++}) este veche (intervalul de timp de la zdrobire la inhalare este mare), nivelul RL de suprafață este redus, fără producție de ROL (sau extrem de redusă), iar locusurile reductoare cu ioni de Fe^{++} suferă un proces de oxidare (5).

După inhalare, prin activarea biologică postfagocitară a acestor locusuri, sînt generați radicali OH.

Si în acest caz ionii de Fe^{++} constituie elementul pivot al reacțiilor generatoare de ROL, catalizînd postfagocitar reacții de tip HWF.

Pulberi de siliciu cu conținut bogat în fier bivalent

a) Cînd pulberea silicogenă este proaspăt măcinată sau zdrobită, conține cantități mari de RL de suprafață și de ROL generați secundar.

Aceștia sînt produși fie prin reacții de tip HWF, fie prin reacții generatoare de radicali de tipul Fe^{+++}-OH și Fe^{++++}=O, rezultați din interacțiunea ionilor de Fe^{++} cu superoxidul sau chiar cu O_2 molecular (5, 27, 38).

Ionii de Fe bivalent reacționează direct cu O molecular cînd cantitatea de fier din pulbere este importantă (5, 15, 38). Cei doi radicali Fe^{+++}-OH și Fe^{++++}=O sînt extrem de toxici, contribuind la caracterizarea pulberii ca fiind deosebit de agresivă (5, 38). Acțiunea citotoxică directă alături de generarea intensă de ROL prin stimularea postfagocitară a macrofagelor și neutrofilelor duc în final la dezvoltarea unor importante injurii în țesutul pulmonar (6, 8, 9, 11, 14, 25, 27, 28, 31, 32, 35, 36).

b) Dacă pulberea nu este recent zdrobită, conținutul de RL de suprafață este redus (cu atît mai mult cu cît pulberea este mai veche), iar suprafețele reducătoare cu ioni de Fe2+ se oxidează și devin pasive (5, 27, 35, 36, 38). După inhalare, postfagocitar, suprafețele reducătoare se demaschează la fel ca și RL de suprafață și, alături de ROL secretați de MaP, sînt generate nivele importante de radicali OH·, prin reacții HWF, și de Fe^{+++}-O^- și Fe^{++++}=O prin interacțiunea directă a Fe^{++} cu O_2. Generarea de leziuni în plămîni, de tip necrotic sau proliferativ, sînt secundare nivelului și gradului de agresivitate al RL generați pe de o parte și integrității SAO pe de altă parte.

Generarea continuă și în cantități mari de RL este obligatorie pentru apariția de leziuni (3, 7, 8, 11), iar prezența ionilor de Fe bivalent pare să fie obligatorie (5, 6, 8, 10, 11, 14, 15, 27, 34, 38).

Necesarul de chelator de Fe în generarea de ROL în procesul de silicogeneză.

Pînă în prezent s-au adus date convingătoare asupra rolului major jucat de ionii de Fe bivalent în geneza de ROL în procesul de silicogeneză (3, 8, 10, 27). In cazul inhalării pulberilor de siliciu fără conținut de Fe, prezența reacțiilor HWF este postfagocitară, iar Fe catalizator este de origine endogenă. In condiții fiziologice, fierul liber din lichidele biologice este în concentrații extrem de joase, insuficient pentru dezvoltarea de reacții HWF. Cea mai mare parte a Fe din lichidele biologice este legată de proteine fie ferm, cînd Fe are rol catalizator, fie labil cînd este stocat sau transportat (15). Abilitatea formei legate de Fe de a cataliza reacții HWF în lichidele biologice crește considerabil nivelul de Fe necesar pentru această reacție. Pentru apariția unor leziuni tisulare sînt necesare nivele ridicate de ROL, produse continuu, prin reacții dezvoltate în lanț (5). Acest lucru este posibil datorită chelării Fe în forma reactivă (15). Astfel lactoferina și transferina, complet saturate, catalizează reacțiile HWF, dar dacă sînt parțial saturate (condiții fiziologice), inhibă

Scanned with OKEN Scanner

reacții generatoare de ROL (15). Rezerva de Fe pentru reacțiile generatoare de ROL o constituie feritina (8, 24).

Fierul este mobilizat de la acest nivel de radicali superoxid (24) și de lipoperoxizi (8), în stresul oxidativ. Antioxidanții și scavanger de ROL în procesul de silicogeneză.

Este acceptat conceptul că producția de ROL prin celule inflamatorii și prin caracteristicile de suprafață ale particulelor minerale joacă un rol important în injuria pulmonară (3). Plămînul deține un sistem complex de apărare împotriva generării de ROL, repartizat în compartimentul pulmonar și extrapulmonar. Efectorii antioxidanți enzimatici (SOD, GSH-Px, catalaza, ceruloplasmina) și neenzimatici (GSH, cisteină, vit.C, E și A, urați) sînt repartizați în diferite compartimente subcelulare, intracelulare, extracelulare și membranare; la aceștia se asociază antioxidanții purtători circulanți. Bogăția antioxidanților pulmonari și extrapulmonari realizează o adevărată rețea de captare a ROL generați (8, 10, 13, 14). Sensibilitatea individuală în condițiile expunerii la cuarț poate fi asociată cu apărarea antioxidantă din plămîn și/ sau din compartimentul extrapulmonar (10). Astfel, modificările evidențiate în compartimentul circulant (hematii și plasmă) sînt expresia unei producții crescute de ROL în aparatul respirator (3, 10). S-au adus date în sensul unei exprimate corelări între GSH-Px și SOD din sîngele periferic și starea de boală în silicoză (10). Sînt autori care apreciază că cei mai importanți antioxidanți endogeni sînt compușii cu grupări sulfhidril (19). Glutationul (GSH) joacă un rol important în menținerea proteinelor și lipidelor în stare funcțională, în stresul oxidativ protejînd constituienții celulari prin creșterea nivelului de GSSG (8, 14). Glutationul își exercită funcția antioxidantă în mai multe ipostaze: cofactor în variate reacții metabolice; cofactor și substrat în metabolismul prostaglandinelor și leucotrienelor; cofactor al GSH-Px; scavanger de radicali de O; sistem redox menținînd proteinele în stare funcțională; al treilea mesager în controlul metabolismului intracelular (modificarea reversibilă a fosfofructokinazei) (19).

În stadiul incipient al silicozei, nivelul GSH eritrocitar scade, datorită neutralizării ROL eliberați excesiv în plămîni (19, 10, 14). In fazele următoare, nivelul GSH crește datorită fluxului hepatic de GSH către locul generării de ROL, folosind eritrocitele drept purtător (19).

S-a propus ca GSH eritrocitar să constituie un parametru al efectului biologic în silicoză (10). SOD, catalaza și GSH-Px sînt constant modificate în silicoză (10, 8). Cînd capacitatea lor de a neutraliza ROL este depășită, intră în acțiune componentele celui de al doilea sistem de apărare, proteinele de fază acută (PFA). Acțiunea antioxidantă a PFA se realizează prin chelarea fierului (8, 10). Astfel, ceruloplasmina (CP), feroxidează cu Cu, oxidează Fe de la bivalent la trivalent și reduce O2 la H2O. Catalizînd încorporarea fierului în feritină, scade disponibilitatea lui, iar cînd superoxidul mobilizează Fe din feritină, CP are capacitatea de a-l reîncorpora (24).

Sistemul CP-feritină constituie un important mecanism adițional protector în stresul oxidativ (10, 14). Un puternic antioxidant, disferoxamina, inhibă reacția HWF atît prin chelarea fierului în formă nereactivă, cît și prin capacitatea sa de scavanger pentru O_2^- și H_2O_2 (8, 15). Transferina și lactoferina parțial nesaturate cu fier inhibă reacția HWF (15).

Concluzii

1. Inhalarea îndelungată a pulberilor de siliciu induce în aparatul respirator stres oxidativ.
2. Originea RL induși de cuarț este dublă: exogenă (RL care intră în însăși structura chimică a pulberii) și endogenă (RL generați postfagocitar de celulele inflamatoare).
3. ROL generați în procesul de silicogeneză sînt parțial responsabili de injuria țesutului pulmonar.
4. Ionii bivalenți de Fe sînt constant prezenți în generările de RL, nivelul lor constituind un criteriu de gravitate în evoluția bolii.
5. Alterarea efectelor SAO este un indiciu al stresului oxidativ; modificări în nivelul SOD, catalazei, GSH-peroxidazei și a GSH din eritrocitele sîngelui periferic constituie indicatori fideli ai nivelului crescut de ROL în plămîni.
6. Intărirea SAO cu factori antioxidanți medicamentoși și cu chelatori de Fe poate constitui un mijloc benefic în evoluția silicozei.

Bibliografie

1. J Y R Adamson, H L Letourneanu, D H Bowden, *Labor Invest 1991; 64: 339-344.*
2. J Behr, K Maier, F Krombach, B C Adelmann-Grill, *Am Rev Respir Dis 1991; 144: 146-150.*
3. P I A Borm, J M M Meijers, G M H Swaen, *Exper Lung Res 1990; 16: 57-71.*
4. D G Cornwell, N Morisaki, *Free Radicals in Biology, 1989; 6: 95-147.*
5. D Costa, J Guignard, H Pezerat, *Toxicol Ind Hlth, 1989; 1061-1097.*
6. R F Del Maestre, H H Thaw, J Björk et al, *Acta Physiol Scand, 1980; 492: 43-57.*

Scanned with OKEN Scanner

7. C J A Doleman, A Bast, *Free Radicals in Biology 1990; 9: 381-400.*
8. C J A Doleman, R Leurs, W C Oasterm, A Bast,*Exper Lung Res 1990; 16: 41-55.*
9. J A Elias, B Freundlich, J A Kern, J Rosenbloom,*Chest, 1990; 97: 1439-1445.*
10. J J M Engelen, P J A Borm, M van Sprundell, L Leenaerts, *Envir Hlth Persp 1990; 84: 165-172.*
11. J C Fantone, P A Ward, *Am Rev Respir Dis 1989; 139: 484-491.*
12. G H Gurtner, I S Farrukh, N Franklin et al, *Am Rev Respir Dis 1987; 136: 480-483.*
13. F Hertz, A Cloarec, *Life Sc 1984; 34: 713-720.*
14. S G Jenkinson, *Clin Chest Med 1989; 10: 37-47.*
15. S J Klebanoff, *Inflammation, 1988: 391-444.*
16. M R Lennartz, E J Brown, *J Immunol 1991; 147: 624-626.*
17. R J Mc Donald, E M Berger, J E Repine, *Am Rev Respir Dis 1991; 143: 1088-1091.*
18. F P Nigkamp, P A Henriks, *Chap 1988; 19: 315-323.*
19. C E Patterson, R A Rhoades *Exp Lung Res 1988; 14: 1005-1019.*
20. G Powis, *Free Radical Biol 1989; 6: 63-101.*
21. C D Pughia, S R Powell, *Environ Hlth Pers 1984; 57: 307-311.*
22. P Puig- Parellada, *Free Rad Res 1991; 13: 633-638.*
23. K M Reiser, J A Last,*Exp Lung res 1986; 10: 331-355.*
24. V M Samokyszyn, D W Reif, D M Miller, S D Aust, *Free Rad Res 1991; 13: 153-159.*
25. M Saran, C Michel, W Bors, *Free Rad Res 1990; 10: 221-226.*
26. R K Scheule, A Holian, *Exp Lung Res 1991; 17: 661-685.*
27. X Shi, N S Dalal, X N Hu, V Vallayathan,*Toxicol 1989; 27: 435-454.*
28. J Strausz, J Muller et al,*Am Rev Respir Dis 1990 141; 124-128.*
29. S E Sykes, A Morgan et al,*Exp Lung Res 1983; 5: 229-243.*
30. T Takemura, W N Rom, V J Ferrans, R G Crystal, *Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1674-1685.*
31. R M Tate, J E Repine,*Chap 1984: 199-209.*
32. A E Taylor, M I Townsley,*Oxigen Radicals 1986; 19.*
33. D I Thurnham *J. Micronutri Anal 1990; 7: 279-299.*
34. D I Thurnhan, *Proc Nutr Soc 1990; 49: 247-259.*
35. G O Till, P A Ward, *First Vienna Shock Forum, Part A, 1987: 235-243.*
36. V Vallyathan, J H Kang et al, *J. Toxicol 1991; 33: 303-315.*
37. J H Wiessner, N S Mandel, P G Sohnle et al,*Am Rev Respir Dis 1990; 141: 111-118.*
38. R Zalma, J Guignard, H Pezerat, M C J Matoasi *1989; 30: 257-264.*
39. E Bissonnette, B Carre et al, *J Leuk Biol 1990; 47: 129-134.*
40. M D Englen, S M Taylor, W W Laegreid et al, *Exp Lung Res 1989; 15: 511-526.*
41. J G Garcia, D E Griffith et al, *Am Rev Respir Dis 1989; 189: 1494-1501.*
42. J S Goodwin, *Immunol 1989; 2: 264-268.*
43. J S Goodwin et al, *Adv Infl Res 1984; 7: 79-92.*
44. J R Heidel, S M Taylor et al,*Infl 1991; 15: 31-42.*
45. S Kassis, J C Lee et al, *Agents 1989; 4: 274-276.*
46. R M Schultz, P Marder et al,*Prostaglandins 1991; 43: 267-271.*
47. N F Voelkel, K R Stenmark et al,*Clin Chest Med 1989; 10: 95-105.*
48. R B Zurier,*Adv Prostaglandins 1990; 21: 947-953.*

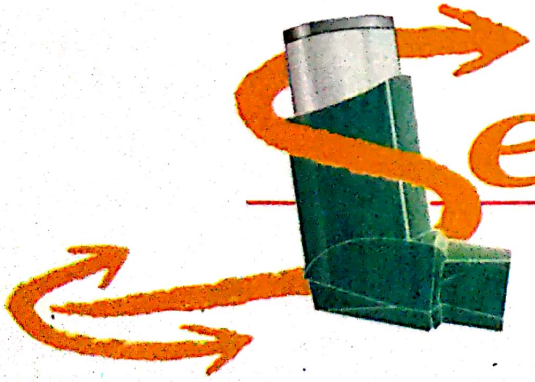
Scanned with OKEN Scanner

A new era of asthma management

And Glaxo Research is now moving into new therapeutic areas, as well as advancing its established expertise in fields like asthma.

Ventolin
INHALER
salbutamol

VENTODISKS®
Salbutamol



Serevent
salmeterol xinafoate

LONG ACTING BRONCHODILATING DRUG

Glaxo

Scanned with OKEN Scanner

Pneumoftiziologia vol XLI, nr. 2–3, 1992

SIDA și tuberculoza: procese imunopatogene

EUG. PĂUNESCU*

Infecția cu HIV se caracterizează prin depleția limfocitelor CD_4+, manifestată prin pierderea capacității de răspuns imun. Imunodeficitul astfel instalat se traduce prin blocarea mecanismelor de supraveghere imună și, prin crearea unor condiții propice dezvoltării unor infecții oportuniste și/sau unor procese maligne.

În cazul tuberculozei, imunodeficitul ce însoțește infecția cu HIV permite trecerea de la o infecție latentă la boala clinic manifestă.

Tuberculozele latente se caracterizează prin persistența intracelulară a unor forme de bacili tuberculoși inactive metabolic și, deci, incapabile de multiplicare. Trecerea acestora în forme active metabolic, capabile de multiplicare, este în mod normal neutralizată prin mecanismele de supraveghere imună. Blocarea acestor mecanisme în cazul depleției celulelor CD_4+ va permite multiplicarea formelor metabolic active de bK și, astfel, dezvoltarea unei tuberculoze clinic manifeste.

Depleția limfocitelor CD_4+ este rezultatul atît al multiplicării intracelulare a HIV, stimulată de prezența unor anticorpi facilitanți și a anumitor citokine, cît și a unor procese autoimune, care afectează și celulele CD_4+ neinfectate cu HIV. Apare deci necesar ca pe lîngă chimioprofilaxia antituberculoasă la subiecții infectați cu HIV să se adauge și un tratament adresat proceselor de instalare a deficitului imun, incluzînd mecanismele autoimune și de facilitare a infecției HIV.

Cuvinte cheie: *HIV, tuberculoză latentă, infecție tuberculoasă, imunodeficit.*

L'infection avec HIV se caractérise par un déficit en lymphocites CD_4+, manifesté par la perte de la capacité de réponse immune. L'immunodéficit installé de cette manière se traduit par le blocage des méchanismes de surveillance immunitaire et donc par la création des conditions propices au développement des infections opportunistes et/ou des processus malins. Dans le cas de la tuberculose, l'immunodéficit qui accompagne l'infection avec le VIH permet le passage de l'infection latente à la maladie proprement dite. Les tuberculoses latentes se caractérisent par la persistance intracellulaire de quelques formes de bacilles Koch inactives sous aspect métabolique et, par conséquent, incapables de multiplication. Le passage de celles-ci aux formes actives, capables de multiplication, est normalement neutralisée par les mécanismes de surveillance immunitaire. Le blocage de ces mécanismes dans le cas de déficit en lymphocytes va permettre la multiplication des formes actives du point de vue métabolique et, donc, le développement d'une tuberculose manifeste sous aspect clinique. Le déficit en lymphocytes CD_4+ est le résultat tant de la multiplication intracellulaire du VIH, stimulée par la présence des anticorps facilitants et de certaines cytokines, que des processus autoimmuns qui affectent même les cellules CD_4+ non- infectées avec VIH. Il semble donc nécessaire que la chimioprophylaxie antitubeculeuse chez les sujets infectés avec VIH doit s'adresser aussi bien au processus d'installation du déficit immun, y compris les mécanismes autoimmuns, de même que ceux qui facilitent l'infection avec VIH.

Mots-clés: *VIH, tuberculose latente, infection tuberculeuse, immunodéficit.*

HIV infection is characterized by CD_4+ lymphocyte depletion manifested through the loss of the immune response capacity. The resulting immunodeficit is expressed by the blocking of immune surveillance mechanisms and, thus, by the establishment of favourable conditions to the development of opportunistic infections and/or malignant processes. In tuberculosis, the immunodeficiency associated with HIV infection makes possible the evolution of a latent infection to a clinically manifest disease. Latent tuberculosis is characterized by the intracellular persistence of some metabolically inactive Tb bacillus forms which are incapable of multiplication. The conversion of these inactive into metabolically active forms capable of multiplication is usually neutralized by immunosurveillance mechanisms. The blocking of such mechanisms in case of CD_4+ cell depletion will allow the multiplication of metabolically active Tb bacillus forms, and the development of a clinically manifest tuberculosis. CD_4+ lymphocyte depletion is the result of facilitating antibodies and certain cytokines, and of some autoimmune processes wich also affect the non-infected CD_4+ cells. Therefore, it is necessary that Tb chemoprophylaxis in HIV infected subjects should also be addressed to the processes initiating the immune deficit, which include autoimmune mechanisms as well as those facilitating HIV infection.

Key-words: *HIV, latent tuberculosis, Tb infection, immune deficit.*

Boală cu sfîrșit letal, expresie a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), sindromul de imunodeficit dobîndit (SIDA) este rezultatul unui complex de procese infecțioase și maligne, dezvoltate ca urmare a pierderii capacității de răspuns imun a organismului infectat. Printre bacteriozele majore ce se dezvoltă cu precădere la persoanele infectate cu HIV se înscriu micobacteriozele (infecții cu micobacterii atipice), sau tuberculozele rezultate în urma reactivării unei infecții latente cu bacilul tuberculozei, avînd o localizare simultană atît pulmonară, cît și extrarespiratorie.

Asocierea infecției cu HIV cu tuberculoza pulmo-

*Institutul de pneumoftiziologie "Marius Nasta" — București

Scanned with OKEN Scanner

SIDA și tuberculoza: procese imunopatogene

EUG. PĂUNESCU*

Infecția cu HIV se caracterizează prin depleția limfocitelor CD_4+, manifestată prin pierderea capacității de răspuns imun. Imunodeficitul astfel instalat se traduce prin blocarea mecanismelor de supraveghere imună și, prin crearea unor condiții propice dezvoltării unor infecții oportuniste și/sau unor procese maligne.

În cazul tuberculozei, imunodeficitul ce însoțește infecția cu HIV permite trecerea de la o infecție latentă la boala clinic manifestă.

Tuberculozele latente se caracterizează prin persistența intracelulară a unor forme de bacili tuberculoși inactive metabolic și, deci, incapabile de multiplicare. Trecerea acestora în forme active metabolic, capabile de multiplicare, este în mod normal neutralizată prin mecanismele de supraveghere imună. Blocarea acestor mecanisme în cazul depleției celulelor CD_4+ va permite multiplicarea formelor metabolic active de bK și, astfel, dezvoltarea unei tuberculoze clinic manifeste.

Depleția limfocitelor CD_4+ este rezultatul atît al multiplicării intracelulare a HIV, stimulată de prezența unor anticorpi facilitanți și a anumitor citokine, cît și a unor procese autoimune, care afectează și celulele CD_4+ neinfectate cu HIV. Apare deci necesar ca pe lîngă chimioprofilaxia antituberculoasă la subiecții infectați cu HIV să se adauge și un tratament adresat proceselor de instalare a deficitului imun, incluzînd mecanismele autoimune și de facilitare a infecției HIV.

Cuvinte cheie: *HIV, tuberculoză latentă, infecție tuberculoasă, imunodeficit.*

L'infection avec HIV se caractérise par un déficit en lymphocites CD_4+, manifesté par la perte de la capacité de réponse immune. L'immunodéficit installé de cette manière se traduit par le blocage des méchanismes de surveillance immunitaire et donc par la création des conditions propices au développement des infections opportunistes et/ou des processus malins. Dans le cas de la tuberculose, l'immunodéficit qui accompagne l'infection avec le VIH permet le passage de l'infection latente à la maladie proprement dite. Les tuberculoses latentes se caractérisent par la persistance intracellulaire de quelques formes de bacilles Koch inactives sous aspect métabolique et, par conséquent, incapables de multiplication. Le passage de celles-ci aux formes actives, capables de multiplication, est normalement neutralisée par les mécanismes de surveillance immunitaire. Le blocage de ces mécanismes dans le cas de déficit en lymphocytes va permettre la multiplication des formes actives du point de vue métabolique et, donc, le développement d'une tuberculose manifeste sous aspect clinique. Le déficit en lymphocytes CD_4+ est le résultat tant de la multiplication intracellulaire du VIH, stimulée par la présence des anticorps facilitants et de certaines cytokines, que des processus autoimmuns qui affectent même les cellules CD_4+ non- infectées avec VIH. Il semble donc nécessaire que la chimioprophylaxie antitubeculeuse chez les sujets infectés avec VIH doit s'adresser aussi bien au processus d'installation du déficit immun, y compris les mécanismes autoimmuns, de même que ceux qui facilitent l'infection avec VIH.

Mots-clés: *VIH, tuberculose latente, infection tuberculeuse, immunodéficit.*

HIV infection is characterized by CD_4+ lymphocyte depletion manifested through the loss of the immune response capacity. The resulting immunodeficit is expressed by the blocking of immune surveillance mechanisms and, thus, by the establishment of favourable conditions to the development of opportunistic infections and/or malignant processes. In tuberculosis, the immunodeficiency associated with HIV infection makes possible the evolution of a latent infection to a clinically manifest disease. Latent tuberculosis is characterized by the intracellular persistence of some metabolically inactive Tb bacillus forms which are incapable of multiplication. The conversion of these inactive into metabolically active forms capable of multiplication is usually neutralized by immunosurveillance mechanisms. The blocking of such mechanisms in case of CD_4+ cell depletion will allow the multiplication of metabolically active Tb bacillus forms, and the development of a clinically manifest tuberculosis. CD_4+ lymphocyte depletion is the result of facilitating antibodies and certain cytokines, and of some autoimmune processes wich also affect the non-infected CD_4+ cells. Therefore, it is necessary that Tb chemoprophylaxis in HIV infected subjects should also be addressed to the processes initiating the immune deficit, which include autoimmune mechanisms as well as those facilitating HIV infection.

Key-words: *HIV, latent tuberculosis, Tb infection, immune deficit.*

Boală cu sfîrșit letal, expresie a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), sindromul de imunodeficit dobîndit (SIDA) este rezultatul unui complex de procese infecțioase și maligne, dezvoltate ca urmare a pierderii capacității de răspuns imun a organismului infectat. Printre bacteriozele majore ce se dezvoltă cu precădere la persoanele infectate cu HIV se înscriu micobacteriozele (infecții cu micobacterii atipice), sau tuberculozele rezultate în urma reactivării unei infecții latente cu bacilul tuberculozei, avînd o localizare simultană atît pulmonară, cît și extrarespiratorie.

Asocierea infecției cu HIV cu tuberculoza pulmo-

*Institutul de pneumoftiziologie "Marius Nasta" — București

Scanned with OKEN Scanner

nară constituie o problemă majoră atît pentru bolnavii în cauză, cît și pentru sănătatea publică, avînd în vedere riscul crescut de răspîndire a bacilului tuberculozei prin acești subiecți. Serviciul de tuberculoză al O.M.S. estimează că, dintr-un total de 10–12 milioane persoane infectate cu HIV la sfîrșitul anului 1992, aproximativ 3,7 milioane vor prezenta coinfecții cu HIV și bacilul tuberculozei. In Uganda de Nord, Migliori și colab. (1992) constată o prevalență a coinfecției HIV-tuberculoză de 50 % pentru bolnavii din mediul urban și de numai 7 % în mediul rural.

Riscul de a dezvolta o tuberculoză gravă pentru persoanele coinfectate este apreciat de O.M.S. ca fiind de 10 % anual, ceea ce înseamnă că peste 370 000 de cazuri noi de tuberculoză vor proveni, în 1992, din infectații cu HIV. Această cifră este deosebit de alarmantă, deoarece reprezintă 5 % din toate cazurile cunoscute de tuberculoză de pe întregul glob. Asocierea infecției cu HIV cu micobacteriozele este rezultatul unor procese imunopatogene caracteristice, a căror descriere va fi prezentată în cele ce urmează.

*

* *

Inițial, între 1981 și 1983 (data izolării virusului HIV de către Luc Montagnier, în Franța), diagnosticul de SIDA s-a bazat pe tabloul clinic: HIPERTROFIE MULTIGANGLIONARA, cu febră, deficit ponderal important și tulburări digestive de lungă durată; INFECTII dominant intracelulare, grave, recidivante, fie cu germeni patogeni, fie cu germeni oportuniști: tuberculoză, micobacterioze, salmoneloze, candidoză, criptococoză, criptosporidoză, pneumonie cu Pneumocystis carinii, hepatite virale posibil cu cytomegalovirus; PROCESE MALIGNE, cu precădere sarcom Kaposi și limfoame cu celule B.

Aceste simptome - constituind exteriorizarea așa numitului ARC ("AIDS Related Complex") - ridică probabilitatea unei infecții avansate cu HIV atunci cînd sînt asociate cel puțin două dintre aceste manifestări.

Pe de altă parte, oricare din aceste simptome sugerează existența unor anomalii imunologice caracteristice, pe care examenele de laborator le-au confirmat ca fiind rezultatul unor procese de deficit imun avansat, cu precădere pe răspunsul imun mediat celular (Bint și colab., 1989).

S-a constatat astfel, la subiecții cu SIDA, o scădere masivă a concentrației limfocitelor T_4 circulante, de la 600-1700/mm^3 (valori normale la adult) la sub 200/mm^3 (chiar pînă la 30–65 limfocite T_4 per mm^3 sînge). Limfocitele T_4 au și o reducere a capacităților funcționale, așa cum rezultă din răspunsul lor proliferativ mult diminuat după expunere la mitogeni corespunzători (PHA, Con A).

În schimb, numărul absolut de limfocite T_8 se menține în limite normale, sau, în cazul infecțiilor asociate cu virus Epstein-Barr ori cu cytomegalovirus — agenți stimulatori pentru limfocitele T_8 — concentrația acestor limfocite poate fi chiar peste valorile normale. Raportul T_4/T_8 — care în mod normal, la adult, se situează la valori între 1,2 și 3,5 - devine mult subunitar (0,6–0,3 și chiar 0,1, în fază finală). Care este semnificația acestor date? Semnificația poate fi ușor înțeleasă dacă se ține seama de faptul că limfocitele T_4 sînt inițiatoare ale proceselor de răspuns imun (fig 1), în timp ce limfocitele T_8 sînt supresoare. Limfocitele T_4 - originare din măduva oaselor, dar maturate în timus (Păunescu, 1981 a) - sînt singurele elemente care pot să recunoască inițial majoritatea antigenelor (așa-numitele "antigene timodependente") și, astfel să declanșeze suita de procese ce constituie răspunsul imun.

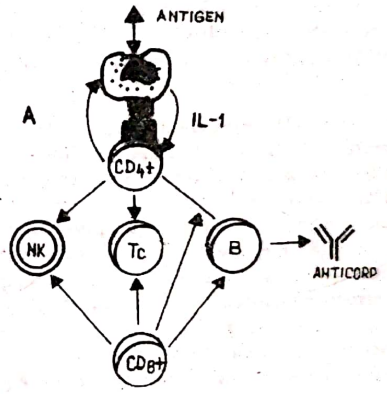


Figura 1: Inițierea răspunsului imun: rolul central al limfocitului T_4 (CD_4+) și capacitatea supresoare a limfocitului T_8 (CD_8+). A - recunoașterea de către limfocitul T_4 a antigenului prezentat de macrofag (v. fig. 3).

Limfocitele T_4 sînt inițiatoarele proceselor imune mediate celular, de apărare efectivă contra majorității infecțiilor virale, bacteriene și parazitare, cu germeni oportuniști sau patogeni (Păunescu, 1981 b). Reducerea numerică și funcțională a celulelor T_4 afectează și capacitatea acestora de a stimula limfocitele B să declanșeze sinteza de anticorpi specifici, cu rol protector în cazul unui mare număr de procese infecțioase. Deci, în cazul unui deficit - numeric și/sau funcțional - al celulelor T_4, procesele de apărare specifică imună antiinfecțioasă nu mai sînt inițiate, permițînd microorganismelor invadante să se dezvolte.

Concomitent, reducerea importantă a celulelor T_4 blochează și capacitatea de supraveghere imună în or-

Scanned with OKEN Scanner

ganismul infectat, ceea ce înseamnă, în final, o probabilitate mult crescută de dezvoltare a unor tumori maligne (ca sarcomul Kaposi, limfoame nehodgkiniene cu celule B etc.).

Limfocitele T_4 sînt implicate și în procesele imune de hipersensibilitate de tip întîrziat (tipul IV, conform clasificării Gell-Coombs), care includ și reacția la PPD (Păunescu, 1981 c). In cazul unui deficit accentuat al celulelor T_4, așa cum s-a constatat la mulți bolnavi cu SIDA, cu sau fără semne de tuberculoză, IDR la PPD se negativează (Goldman, 1987; Barnes și colab., 1991; Migliori și colab., 1992).

Spre deosebire de cazul limfocitelor T_4, infecția cu HIV nu afectează numărul de limfocite T_8, ceea ce înseamnă că rolul imunosupresor al acestora nu este diminuat. Mai mult, ținînd seama de reducerea masivă a capacității de răspuns imun prin distrugerea celulelor T_4, procesele supresoare datorate limfocitelor T_8 dobîndesc o amploare mult crescută. Aceste limfocite T_8 sînt activabile prin intermediul unor receptori speciali, prezenți pe suprafața membranei celulare, cum sînt antigenele de histocompatibilitate HLA-DR (Păunescu, 1981 d).

Prin activare, celulele T_8 produc factori supresori de tipul SIRS ("Soluble Immune Response Suppressor"), limfokină care — după ce suferă un proces de oxidare din partea macrofagelor — exercită un efect supresor și asupra limfocitelor T specializate, cum sînt: T_d — care asigură inițierea reacțiilor de hipersensibilitate întîrziată; T_c — care au efecte citotoxice asupra unor microorganisme infectante, ca și asupra unor celule proprii, purtătoare de alloantigene, cum sînt cele infectate cu cytomegalovirus. La acțiunea exercitată de SIRS (produs de celulele T_8), se adaugă și prezența în cantități insuficiente a interleukinei 2 (IL-2), produsă de celulele T_4, care mediază acțiunea limfocitotoxică a celulelor Tc (fig. 1)

Reducerea cantitativă a IL-2 afectează și activitatea celulelor NK ("natural killer"), fără a fi modificată concentrația lor în sîngele circulant.

Dintre celulele pentru care agentul patogen HIV are afinitate, trebuie avut în vedere în primul rînd limfocitul T_4, a cărui sensibilitate la HIV este maximă (3+). Alte celule — ca monocitul și macrofagul, inclusiv microglia — au și ele o anumită afinitate pentru HIV, al cărei substrat pare să fie capacitatea lor fagocitară (Bint și colab., 1989). Si unele linii celulare de limfocite B par să aibă o afinitate față de HIV, însă redusă. La alte tipuri de celule — inclusiv limfocitele T_8 — nu s-a putut evidenția capacitatea de a "fixa" HIV. Aceste date duc la concluzia că numai limfocitele T_4 sînt capabile să "fixeze" selectiv virionii HIV.

Cum poate fi explicată afinitatea particulară a limfocitului T_4 pentru HIV?

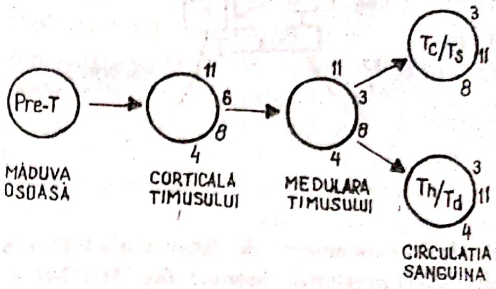


Figura 2: Etapele de maturare a limfocitului T și markerii de suprafață. Th — celulă CD_4+ care recunoaște antigenul. Td - celulă CD_4+ care mediază răspunsul imun în hipersensibilitatea întîrziată. Ts — celulă CD_8+ supresoare. Tc. — celulă CD_8+ citotoxică.

Pe suprafața membranei celulare a limfocitului T_4 există o anumită categorie de receptori specifici, care constituie clasa 4 de diferențiere (fig. 2), denumire exprimată prin simbolul CD_4+ (de la englezescul "Cluster of Differentiation"). Acești receptori CD_4+ au o structură glicoproteinică, formată din lanțuri α și β, legate între ele prin punți disulfurice. Receptorii CD_4+ conferă celulei purtătoare atribute de imunocompetență și contribuie la legarea celulelor T_4 (sau "celule CD_4+") cu antigenele majore de histocompatibilitate clasa a II-a (Păunescu, 1981 d) de pe suprafața macrofagelor ce prezintă antigenul, în prealabil fagocitat, în vederea recunoașterii lui de către limfocitul T_4 (fig. 3). Blocarea receptorului CD_4 prin fixarea HIV face imposibilă recunoașterea antigenelor de către limfocitul T_4 și, astfel, împiedică declanșarea proceselor de răspuns imun.

Structura chimică a receptorului CD_4 este diferită de cea a receptorului CD_8 de pe suprafața limfocitelor T_8. Anticorpii monoclonali antiCD_4 blochează capacitatea de inițiere a răspunsului imun de către celulele T_4 și sînt lipsiți de acțiune asupra celulelor T_8. Acest comportament particular al anticorpilor antiCD_4 este similar cu cel provocat de infecția cu HIV, ceea ce a sugerat investigarea capacității virionilor HIV de a se fixa pe (și de a bloca) receptorii CD_4.

Datorită unor astfel de cercetări, în 1984 s-a pus în evidență existența unei corelații strînse între numărul

Scanned with OKEN Scanner

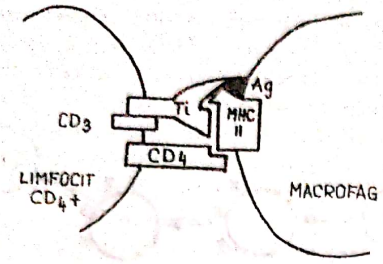


Figura 3: Recunoașterea de către celula CD_4+ a antigenului (AG) prezentat de macrofag. MHC-II — antigene majore de histocompatibilitate clasa a II-a. Ti — receptor CD_4.

de elemente CD_4 de pe suprafața celulei T_4 și efectul citopatic al virionilor HIV. Prezența în mediu de molecule CD_4 libere reduce efectul citopatic al HIV, ca urmare a fixării virionilor HIV pe moleculele CD_4 din afara celulelor CD_4+. S-a constatat astfel că virionii HIV infectați se fixează inițial pe structurile CD_4+ (și anume pe lanțul "β" al receptorului CD_4) și apoi sînt endocitați în celulă, infectînd-o (Dalgleish și colab., 1984; Klatzmann și colab., 1984).

Virionii HIV conțin, sub membrana virală, fixată pe molecula de acid ribonucleic (RNA) ce constituie "inima" infectantă a structurii retrovirusurilor, o enzimă cu acțiune particulară: TRANSCRIPTAZA INVERSA. După endocitarea HIV, această enzimă este capabilă să catalizeze sinteza unei molecule de acid dezoxiribonucleic (DNA), complementară moleculei RNA virală (fig. 4):

RNA viral → transcriptază inversă → DNA compl. proviral.

Acest DNA complementar, sintetizat pe seama celulei T_4 infectată, conține transcris genomul RNA viral și, la rîndul său, posedă calități de matrice pentru alte două sinteze de acizi nucleici (fig. 4):

1. sinteză de noi molecule de RNA viral, ceea ce înseamnă producerea de noi unități infectante de HIV (replicare virală) și deci răspîndirea și amplificarea infecției virale primare;

2. sinteză de molecule DNA provirale bicatenare, integrabile în genomul celulei gazdă; acest proces permite perpetuarea unei INFECTII LATENTE neproductive, care, în anumite momente, sub influența unor factori încă insuficient identificați, permite reluarea procesului de copiere a informației din DNA proviral sub formă de RNA viral infectant; cu alte cuvinte, reluarea procesului de amplificare a infecției.

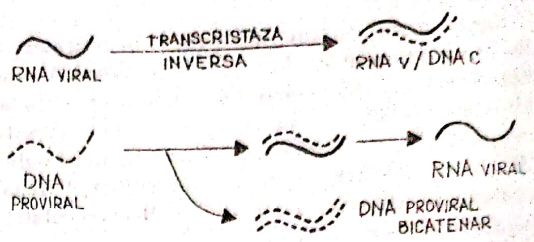


Figura 4: Transcripția inversă în cazul RNA al retrovirusurilor oncogene. RNAv — RNA viral. DNAc — DNA celular proviral.

Factorii care favorizează represia sau stimularea replicării HIV în celula gazdă aparțin atît structurii retrovirale a HIV, cît și celulei CD_4+ (Maddon și colab., 1986). Un rol special în reglarea replicării HIV îl dețin genele "tat", "art" și "3'-orf", ultima părînd să determine stoparea replicării virale și inițierea unei lungi perioade de latență între momentul infectării și cel al dezvoltării bolii SIDA propriu-zise. Este probabil ca și anticorpii specifici pentru anumite componente ale structurilor HIV să contribuie la blocarea amplificării infecției și la agravarea stării de deficit imun.

Un asemenea imunodeficit dobîndit prin infecția cu HIV este promotor al progresiei unei infecții tuberculoase (TB) primare către boala activă (Barnes și colab., 1991). S-a constatat însă că, cel mai adesea, infecția cu HIV duce la reactivarea unor infecții tuberculoase latente (Chaisson și colab., 1987; Migliori și colab., 1992). Reactivarea unei infecții tuberculoase la subiecții HIV-pozitivi are loc în condițiile dezvoltării unui deficit imun important, exprimat printr-o reducere a numărului de limfocite CD_4+ periferice sub $500/mm^3$. Alți markeri, indirecți, ai stării de deficit imun dobîndit (Bint și colab., 1989) și de prognostic pentru evoluția deficitului imun, cuprind: lipsa de răspuns imun mediat celular la antigene ubicvitare (inclusiv PPD), reducerea răspunsului proliferativ la mitogeni ai limfocitelor CD_4+, precum și concentrația serică crescută a β- 2-microglobulinei (un component al clasei a II-a a complexului major de histocompatibilitate și un ligant pentru celulele T citotoxice).

Reactivarea unui proces tuberculos după o perioadă variabilă de latență se face pe seama unor bacili tuberculoși "persistenți", inactivi metabolic, aflați în stare "dormantă", care îi protejează de acțiunea medicamentelor antituberculoase administrate (McCune și colab., 1966; Mitchinson, 1985).

Scanned with OKEN Scanner

Caracteristica bacililor "dormanți" este absența diviziunii celulare, ca urmare a reducerii marcate a proceselor metabolice, care nu sînt totuși în totalitate abolite (are loc o sinteză minimă de RNA și proteine, în absența sintezei de DNA). Forme granulare, " persistente", metabolic foarte slab active, lipsite de perete celular, au fost observate de Chandrasekhar și Ratman (1992) în plămînii cobailor infectați cu tulpina TB H37Rv, ca și în sputa bolnavilor de tuberculoză (Xalabarder, 1978), precum și la bolnavi cu lepră sau chiar sarcoidoză (Judge și Mattman, 1982 - citați de Chandrasekhar, 1992). Asemenea forme "persistente" ale bacilului tuberculos sînt rezistente atît la acțiunea chimioterapicelor, cît și la mecanismele imune de distrugere a lor (Grange, 1992). Intr-un organism normal, orice revenire a unei forme "persistente" la forma metabolic activă, cu perete celular și capabilă de diviziune, este supusă imediat acțiunii destructive a mecanismelor imune.

Dacă însă capacitatea de răspuns imun a organismului infectat cu bK scade atît, încît formele metabolic active nu mai pot fi distruse, are loc o multiplicare masivă a acestora și dezvoltarea unei tuberculoze boală. Acest proces a fost demonstrat experimental, de Chandrasekhar (1992), la cobaii infectați cu forme granulare ("persistente", fără perete celular, metabolic inactive) de bacili Koch; acești cobai, dacă sînt tratați cu ciclofosfamidă (tratament care induce imunosupresie), fac tuberculoză. In mod similar, virozele gripale prelungite, care realizează o "stare anergică" drept urmare a blocării sintezei de interleukină 1 (IL-1 mediază recunoașterea de către limfocitele CD_4+ a antigenelor prezentate de macrofage), sînt adesea urmate de o "redeșteptare" a unei tuberculoze latente (Păunescu, 1989). In sfîrșit, în cazul infecțiilor cu HIV, distrugerea masivă a limfocitelor CD_4+ determină - în organismul infectat - abolirea capacității de răspuns imun, ceea ce implicit, permite formelor de bacili Koch revenite la activitate metabolică să se multiplice nestingherite și să dezvolte o tuberculoză activă.

*
* *

Imunodeficitul indus prin depleția celulelor CD_4+ este, desigur, principalul mecanism imunopatogen în SIDA. Trebuie însă reținut faptul că distrugerea limfocitelor T_4 nu poate fi pusă numai pe seama infectării lor cu HIV, deoarece — în fapt — numai o proporție redusă (1/10–1/10.000) din celulele CD_4+ ale unui organism infectat cu HIV conțin virioni (Greene, 1991), deci numai această proporție de celule CD_4+ poate fi considerată ca fiind distrusă prin infecția intracelulară cu HIV. Pe de altă parte, anumite cercetări recente au evidențiat mai multe mecanisme imune deosebite care însoțesc infecția cu HIV și au repercusiuni multiple atît asupra celulelor CD_4+, cît și asupra infecției tuberculoase asociată.

În primul rînd este de amintit că, din momentul infecției cu HIV și pînă la declanșarea elementelor de ARC și SIDA/AIDS, se observă o lungă PERIOADA ASIMPTOMATICA, care poate dura 5–10 ani. În acest timp, singura modificare evidențiabilă în organismul infectat este prezența de anticorpi antiHIV (care sînt decelabili în ser la 4-8 săptămîni din momentul infecției). Apariția acestor anticorpi arată că, într-o primă fază, organismul uman este capabil să distrugă o bună parte din virionii infectanți, că este apt să sintetizeze anticorpi specifici față de diferitele componente ale structurii HIV, componente eliberate prin distrugerea inițială a virionilor; acești anticorpi pot inhiba astfel replicarea virusului infectant.

Reactivarea limfocitelor B anticorpi-formatoare în organismul infectat cu HIV este — într-o primă fază — stimulată global (multiclonal), ceea ce are drept consecințe: o sinteză mărită de imunoglobuline (Ig), creșterea titrului de anticorpi "naturali" hemolitici pentru eritrocite de oaie, un răspuns amplificat la factorii de creștere ai celulei B (care normal sînt eliberați de limfocitele T). Aceasta demonstrează o capacitate încă păstrată de reactivitate imună mediată umoral, în fazele inițiale ale infecției cu HIV. Există de altfel un paralelism evidențiabil între titrul anticorpilor antiHIV (antigen p-24) și numărul de celule CD_4+: cînd acestea din urmă scad sub 400 per mm^3, atunci și titrul anticorpilor anti-p24 se reduce semnificativ. O asemenea reducere a numărului de celule CD_4+ indică o stare de imunodeficit accentuat și, totodată, constituie un prag semnificativ pentru apariția de infecții-boală cu bK sau alți agenți patogeni.

Există și alte aspecte, încă mai complexe, ridicate de anumite mecanisme imune în cursul infecției cu HIV. Astfel, în timp ce mai multe tipuri de anticorpi prezenți în organismul infectat cu HIV sînt capabile să inhibe dezvoltarea virusului, au fost descriși și anumiți anticorpi "facilitanți", care amplifică replicarea HIV (Homsy și colab., 1990). In mod asemănător, anumite citokine — ca IL-6 și factorul de necroză tumorală (TNF) — induc multiplicarea celulelor CD_4+; dacă acestea conțin virioni, are loc concomitent și stimularea replicării HIV (Rosenberg și Fauci, 1990; Matsuyama și colab., 1991 — citați de Haan și Hirschel, 1992).

Există și mecanisme autoimune în cadrul proceselor ce însoțesc infecția HIV (Kopelman și Zolla, 1988; Kion și Hoffman, 1991). Astfel spre exemplu, unele antigene virale, ca proteina de suprafață gp 120, au în structura lor anumite secvențe de aminoacizi care sînt similare cu cele ale antigenelor umane ale complexului major de histocompatibilitate; aceasta face ca anticor-

Scanned with OKEN Scanner

pii anti-gp 120 să se fixeze și pe unele antigene de histocompatibilitate, provocînd atît fenomene autoimune (vasculite, sindrom Sjögren etc.), cît și o alterare a celulelor CD_4+. Aceste reacții între anticorpii anti-gp 120 și anumite antigene de histocompatibilitate sînt evidențiate și prin titrul crescut în ser al β_2-μglobulinelor.

Asemenea mecanisme autoimune pot explica nu numai depleția progresivă a limfocitelor CD_4+, chiar în cazul celor neinfectate cu HIV, dar și asemănarea dintre tabloul clinic și biologic din SIDA cu cel din boala "grefă-contra-gazdă".

Deci, orice accentuare a stării de imunodeficit în celule CD_4+ — realizată prin amplificarea replicării virale sub efectul anticorpilor "facilitanți", al IL-6 și TFN, ca și al proceselor autoimune — constituie factori favorizanți pentru transformarea infecției tuberculoase latente în boală activă. Devine astfel obligator ca, în terapia de prevenire a dezvoltării tuberculozei — boală la subiecții HIV-pozitivi să se aplice o medicație nu numai cu activitate anti-bK, ci — pe cît posibil — și antiHIV și de blocare a proceselor autoimune; în prezent există un medicament care îndeplinește aceste condiții (Păunescu, 1992).

Bibliografie

1. **GB Migliori, A Borghesi, C Adriko et al,** Tuberculosis and HIV infection association in a rural district of Northern Uganda: epidemiological and clinical considerations, *Tubercle Lung Dis 1992; 73: 285–290.*
2. **AJ Bint, J Oxford, PJ Daly (eds.)** AIDS and AIDS related infections: current strategies for prevention and therapy, *J antimicrob Chemother 1989; 23 (suppl); 1–136.*
3. **E Păunescu,** Elemente implicate în răspunsul imun, în "Biologia și patologia imunității", *sub red. S Berceanu și E Păunescu, Edit. Academiei Române, București, 1981 a, p. 32–100.*
4. **E Păunescu,** Răspunsul imun în bolile infecțioase și parazitoze, în *S Berceanu și E Păunescu "Biologia și patologia imunității", Edit. Academiei Române, București, 1981 b, p. 126–136.*
5. **E Păunescu,** Hipersensibilitatea întîrziată, *în S Berceanu și E Păunescu "Biologia și patologia imunității", Edit. Academiei Române, București, 1981 c, p. 118–126.*
6. **KP Goldman,** AIDS and tuberculosis, *Brit Med J 1987; 295: 511–512.* **PF Barnes, AB Bloch, PT Davidson, DE Snider,** Tuberculosis in patients with HIV-infections, *N Engl J Med 1991; 324: 1644–1650.*
8. **E Păunescu** Sistemul imun și complexul major de histocompatibilitate, *în S Berceanu și E Păunescu "Biologia și patologia imunității", Edit. Academiei Române București, 1981 d, p. 27–31.*
9. **AG Dalgleish, PCL Beverley, PR Clapham et al,** The CD_4 (T_4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus, *Nature 1984; 312: 763–767.*
10. **D Klatzmann, E Champagne, J Gruest et al,** T-lymphocyte T_4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV, *Nature 1984; 312: 767–768.*
11. **PJ Maddon, AG Dalgleish, P Clapham et al,** The T_4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain, *Cell 1986; 47: 333–348.*
12. **RE Chaisson, GF Schecter, CP Theuer et al,** Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, *Am Rev Resp Dis 1987; 136: 570–574.*
13. **RM McCune, FM Feldman, W McDermott,** Microbial persistence, *J Exp Med 1966; 123: 445–486.*
14. **DA Mitchinson,** Hypothesis: the action of antituberculous drugs in short course chemotherapy, *Tubercle 1985; 66: 219–225.*
15. **S Chandrasekhar, S Ratman,** Studies on cell-wall deficit non- acid fast variants of Mycobacterium tuberculosis, *Tubercle Lung Dis 1992; 73: 273–279.*
16. **E Xalabarder,** The conversion of sputum in tuberculosis, *Scand J Resp Dis 1978; 102: 68–78.*
17. **JM Grange,** The mystery of the mycobacterial "persistor", *Tubercle Lung Dis 1992; 73: 249–251.*
18. **E Păunescu,** Mecanisme imunopatogene pulmonare, *Practica luptei antitub 1989, p. 225–236.*
19. **V Greene,** The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection, *N Engl J Med 1991; 324: 308–317.*
20. **DB Haan, B Hirschel,** VIH et système immun: interactions et pathogénèse, *Méd Hyg 1992; 50: 1344–1346.*
21. **RG Kopelman, S Zolla-Panzer,** Association of HIV infection and autoimmune phenomena, *Am J Med 1988; 84: 82–88.*
22. **TA Kion, G Hoffmann,** Anti-HIV and anti-anti-MHC antibodies in alloimmune and autoimmune mice, *Science 1991; 253: 1138–1140.*
23. **E Păunescu,** Why the treatment with Reprimun could be efficient for tuberculosis prevention in HIV-infected individuals, *Pneumoftiziologia 1992; 41: 45–46.*

Scanned with OKEN Scanner

Pneumoftiziologia vol XLI, nr. 2–3, 1992

Methodes diagnostiques de l'asthme allergique

GABRIELLE PAULI*, J.C. BESSOT*

L'exploration de la composante allergique de l'asthme résulte d'une confrontation critique des données de l'interrogatoire, des tests cutanés, éventuellement complétées par des explorations immunologiques judicieusement choisies et/ou des tests de provocation bronchique ou nasale. Pour certains allergènes, il est aussi possible de pratiquer une étude de l'environnement allergénique des patients. Les tests cutanés permettent l'exploration facile des mastocytes cutanés porteurs d'IgE spécifiques et dégranulant après introduction de l'extrait allergénique. Parmi les tests in vitro, le phadiatop constitue un test de dépistage de l'allergie respiratoire plus fiable que le dosage des IgE totales. Le dosage des IgE sériques spécifiques devrait être réservé aux cas discordants ou difficiles. Les tests de provocation bronchique aux allergènes permettent de confirmer le rôle étiopathogénique d'un allergène. Quelques exemples de stratégies diagnostiques sont présentés.

Mots clés: *Asthme allergique — Tests diagnostiques.*

Analysis of the allergic component in asthma results in a critical comparison of the data provided by the interview, skin tests, possibly completed by carefully selected immunological tests and/or bronchial or nasal stimulation tests. For some allergens, it is also possible to study the allergenic environment of these patients. The skin tests allow an easy analysis of the skin mastocytes carrying specific IgE and degranulating after the allergenic extract has been introduced. Among the in vitro tests, phadiatop represents a screening test of respiratory allergies which is more reliable than total IgE assays. Specific serum IgE assays should be reserved for difficult or conflicting cases. Bronchial allergen stimulation tests confirm the etiopathogenic role of an allergen. A few examples of diagnostic strategies are presented.

Index-terms: *Allergic asthma — Diagnostic tests.*

L'exploration de la composante allergique de l'asthme résulte d'une confrontation critique des données de l'intérrogatoire, des tests cutanés éventuellement complétée par des explorations immunologiques judicieusement choisies et/ou des tests de provocation bronchique ou nasale. Il est important de souligner le temps essentiel que constitue l'interrogatoire de l'asthmatique. Cette étape nécessite une connaissance approfondie de la séméiologie des principales formes étiologiques des asthmes et rhinites allergiques. Blackely faisait déjà le diagnostic de pollinose en 1873 sur la confrontation de l'anamnèse et les résultats des tests cutanés effectués avec des grain de pollen. Il faut également inclure dans les méthodes diagnostiques de l'asthme allergique les investigations concernant l'environnement allergénique: il est possible depuis de nombreuses années d'avoir des connaissances précises sur la présence des allergènes de l'environnement extérieur, il est maintenant possible d'avoir également des connaissances précises sur l'environnement domestique individuel de chaque patient pour certains allergènes particulièrement fréquents comme les acariens. Devant la variété des tests disponibles se pose souvent le problème du choix, voire aussi le problème du choix de l'association et en particulier de l'association la plus performante, l'idéal étant d'aboutir à un diagnostic étiologique précis en utilisant un minimum d'investigations. Après avoir passé en revue les différents tests disponibles, nous donnerons quelques exemples pratiques visant à mettre en relief des stratégies diagnostiques s'appliquant à des exemples précis.

*Service de Pneumologie II, Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67000 STRASBOURG CEDEX.

Tests cutanés

Ils permettent l'exploration facile d'une des cellules cibles de la réaction allergique: le mastocyte cutané, porteur d'IgE spécifiques et dégranulant après introduction de l'extrait allergénique (2).

Méthodes

- Intradermoréactions, très sensibles, quantitatives, permettant de déterminer les seuils de sensibilisation cutanée.

Scanned with OKEN Scanner

- Prick-tests, fine piqûre dans le derme à travers une goutte d'extrait d'allergènes, fiables, précis, d'exécution facile.
- Cuti-réactions, scarification épidermique non sanglante à travers une goutte d'extrait allergénique.

Moins sensibles, cuti-réactions et prick-tests, seront utilisés à des concentrations plus fortes pour les allergènes usuels fournis par les laboratoires (concentration 100 fois plus forte que pour les intradermo-réactions). Ils seront également préférés pour des allergènes dont on ignore le potentiel allergénique. Ils peuvent avoir un intérêt particulier pour des allergies rares (par exemple allergènes du milieu professionnel) ou pour des allergènes qui doivent être utilisés de manière brute en test réaliste (tels que certains fruits ou légumes). Les prick-tests d'exécution particuliérement facile sont intéressants à utiliser chez le jeune enfant.

Extraits utilisés

On utilise souvent une batterie standard d'extraits allergéniques comprenant par exemple la poussière de maison (qui n'est en fait qu'un mélange d'allergènes : acariens, allergènes animaux), les acariens (Dermatophagoïdes) , les plumes, les allergènes animaux (chat, chien), les moissures, les pollens (graminées et pollens régionaux sélectionnés selon la situation géographique). On peut aussi avoir recours à des extraits préparés à la demande pour des études ponctuelles.

Interprétation des résultats et facteurs d'erreur

Les tests cutanés sont tests à lecture immédiate, 10 à 15 minutes après injection de d'allergène. Leur positivité est définie par le triade de Lewis : oedème avec pseudopodes, érytème périphérique, prurit. Une réaction retardée peut survenir 6 à 8 heures après la réaction immédiate. Il est important d'évaluer les dimensions respectives de l'oedème et de l'érythème, par décalque ou mesure des diamètres. Un témoin négatif (solvant utilisé pour le dilution des extraits allergéniques) et un témoin positif (histamino-libèrateur comme le 48-80 ou le phosphate de codéine) seront également effectués.

L'existence de déterminants allergéniques communs à certains allergènes utilisés dans la batterie des tests cutanés peut expliquer des réactions simultanément positives. Ainsi, des tests cutanés effectués avec Dermatophagoïdes pteronyssinus et Dermatophagraoïdes farinae sont positifs simultanément chez la plupart des patients allergiques aux acariens : les pollens d'arbres de la famille des bétulacées ont de nombreux déterminants allergéniques communs. Ceci explique également que pour les graminées, un test cutané effectué avec un mélange de 5 graminées soit tout à fait performant.

Certains médicaments peuvent inhiber les réactions immédiates : anti-dépresseurs, anxiolytiques, antihistaminiques H1 (habituellement de 24 à 48 heures, moins 1 mois pour l'astémizole), kétotifène ...

Théophyllines et bêta-2-mimétiques ne modifient pas de façon gênante l'interprétation des tests cutanés. Les corticoïdes, en cures brèves, ont peut d'effet sur les réactions immédiates, mais peuvent inhiber les réactions rétardées. Les tests cutanés, sous réserve de riguer dans leur exécution et leur interprétation, d'une confrontation au contexte clinique, restent l'élément fondamental et peu onéreux du diagnostic étiologique de l'allergie respiratoire (par allergène testé, les tests cutanés sont 2 sont 6 fois moins couteux que le dosage des IgE spécifiques par radio-immunologie)

Test in vitro

Ils ont sutout pour but de détecter les IgE totales ou spécifiques d'un ou de plusieurs allergènes, ainsi que les IgE fixées aux cellules, en particuler aux basophiles.

Dosages des IgE sériques totales

Ils nécessitent des dosages radio-immunologiques et/ou immuno- enzymatiques. Sont largement utilisés, le RIST (Radio - Immuno- Sorbent Test) et le PRIST (Paper Radio - Immuno-Sorbent Test) plus sensible. Les résultats sont exprimés en UI/ml, les valeurs variant en fonction de l'âge. Il existe une grande dispersion des valeurs (0,1 à 30 000 Unités/ml) et une imprécision concernant les valeurs limites (celles-ci pouvant varier de 150 à 1000 Unités/ml selon les auteurs). Les valeurs usuelles admises sont comprises entre 150 et 300 Unités/ml mais 20 p. cent des sujets normaux auraient un taux supérieur à 150 Unités/ml et 20 p. cent des sujets allergiques un taux inférieur à 150 Unités/ml. Une augmentation nette du taux des IgE est en faveur d'une origine allergique, mais on ne peut récuser l'origine allergique d'un asthme ou d'une rhinite sur la constatation d'un taux bas d'IgE. Soulignons également que des taux élevés d'IgE se rencontrent plus fréquemment chez des sujets polysensibilisés ou porteur d'un eczéma atopique.

Le Phadiatop

Le Phadiatop (1, 3), test basé sur la mise en évidence des IgE sériques spécifiques d'un pool de pneumallergè-

Scanned with OKEN Scanner

nes courants, constitue un test de dépistage de l'allergie respiratoire, plus sensible, plus spécifique et plus fiable que le dosage des IgE sériques totales. Ses principaux avantages sont: une bonne spécificité et une bonne sensibilité supérieures à 90 p. cent dans la plupart des séries publiées, il entraine peu de contraintes pour le malade et est moins onéreux que la réalisation de RAST multiples.

Il a cependant des inconvénients: il ne permet pas de diagnostiquer l'allergène responsable; en effet, la composition du mélange de pneumallergènes fixés sur le support est inconnu et le patient peut être sensibilisé à un allergène non présent sur le support. Enfin, il donne des résultats non quantifiés (le test est positif ou négatif). A l'heure actuelle, ce test biologique est un bon test de screening à demander en première intention en pathologie respiratoire surtout si l'anamnèse n'est pas très suggestive d'un asthme à étiologie allergique prédominante. Il ne donne cependant pas le diagnostic de l'allergène responsable de la sensibilisation.

Le dosage des IgE sériques spécifiques

Des méthodes radio-immunologiques ou immuno-enzymatiques permettent la détection d'IgE spécifiquement dirigées contre un allergène donné. Le RAST (Radio-Allergo Sorbent Test) est le plus couramment utilisé, mais de nouveaux tests sont déjà disponibles ou en cours d'étude (FAST, MAST...). Pour le RAST les résultats sont rapportés, de façon semi-quantitative en 5 classes (0, 1, 2, 3, 4) exprimant des quantités croissantes d'IgE spécifiques ou en unités PRU (Phadebas RAST Units) permettant une quantification plus précise. L'IgE fluorescent-allergo-sorbent-test (IgE-FAST) est un test immunologique, de type sandwich utilisant une enzyme. Ces avantages techniques sont la rapidité d'exécution, le raccourcissement du temps requis d'un technicien et des prix modérés pour effectuer les dosages. Des études comparatives effectuées par certaines équipes ont montré une concordance avec le RAST dans 87,7 p. cent des cas, les tests étant identiques en classes ou avec une différence d'une classe seulement (4, 5).

Le dosage des IgE sériques spécifiques n'entraîne pas de risque pour le malade, n'est pas influencé par les médicaments, peut être réalisé chez les nourrissons, les sujets âgés, en cas de dermatose étendue.... Les résultats de ces dosages doivent être interprétés en fonction du contexte clinique puisqu'il existe des sensibilisations purement immunologiques. La corrélation du RAST avec les tests cutanés et les tests de provocation bronchique est très satisfaisante, supérieure à 80 p. cent pour des allergènes bien standardisés. Comme pour les tests cutanés il est nécessaire de connaître l'existence d'allergie croisée entre des allergènes différents et il ne faut pas demander, à titre d'exemple, des RAST pour plusieurs espèces de graminées, le RAST pour une graminée telle que le dactyle étant largement suffisant. Ces dosages onéreux ne doivent être prescrits qu'à bon escient, et ne devraient pas dans la majorité des cas être effectués en première intention, mais plutôt réservés à des cas discordants ou difficiles.

Tests de détection des IgE fixées sur les basophiles

On peut encore étudier la libération des médiateurs présents dans les basophiles sensibilisés après contact avec l'allergène, par observation microscopique de la dégranulation (test de dégranulation des basophiles humains ou TDBH) ou par mesure de la concentration de l'un des médiateurs libérés, l'histamine (test de l'histamino-libération). Ces tests complexes sont plutôt réservés à des études ponctuelles, et aux cas où les tests cutanés ou le dosage des IgE spécifiques sont ininterprétables ou irréalisables. Cela peut être le cas pour des allergènes non disponibles dans les systèmes in vitro, qui sont solubles dans l'eau et peuvent ainsi être incubés en présence des leucocytes des patients sensibilisés.

Tests d'utilisation moins courante

Certains tests ont plutôt un intérêt historique et n'ont pas fait la preuve de leur utilité: le pouvoir histamino-protecteur, l'agglutination par le sérum de particules de latex chargé d'histamine (qui serait diminuée par le sérum des sujets allergiques).

Le dosage de l'histamine plasmatique réalisable actuellement n'a guère d'intérêt en allergie respiratoire en dehors de travaux de recherche lors de tests de provocation aux allergènes. Parmi les tests cellulaires, le test de Shelley utilisant des basophiles de lapin a été abandonné; quant au test de transformation des lymphocytes sa positivité ne fait que prouver la reconnaissance de l'antigène mais n'implique pas un mécanisme médié par les IgE ni un caractère pathologique quelconque.

La mise en évidence d'une éosinophilie (compte absolu des éosinophiles supérieur à 400) manque de spécificité. De même, la mise en évidence d'un taux élevé d'éosinophiles dans les sécrétions (sécrétions nasales, expectorations...) ne serait le témoin d'une réaction allergique que dans 1/3 des cas.

Le dosage des IgG spécifiques des pneumallergènes (et éventuellement des sous-classes d'IgG) n'a pas

Scanned with OKEN Scanner

montré pour l'instant son intérêt ni pour le diagnostic ni pour le suivi des patients.

Les tests de provocation bronchique, nasale ou orale

Les tests de provocation bronchique spécifiques aux allergènes. Schématiquement, on peut distinguer 2 types de tests (7):

- les tests de provocation aux pneumallergènes courants effectués avec des extraits allergéniques lyophylisés, extemporanément dilués puis nébulisés pour être inhalés.
- Les tests réalistes, pratiqués dans l'asthme professionnel, par simulation de l'atmosphère de travail et reproduction du geste professionnel (soudure, peinture ...), par exposition à un mélange de concentrations croissantes d'un produit pulvérulent et d'une poudre inerte, par exposition à des concentrations connues et régulées de produits gazeux dans des chambres d'exposition spécialement conçues pour ces explorations (9).

Méthode

Les tests de provocation bronchique aux allergènes ne doivent être réalisés qu'avec des valeurs théorique prédites (VEMS supérieur à 80 % de la valeur théorique), en l'absence ou après arrêt des traitements susceptibles de les modifier (bronchodilatateurs, médicaments anti-allergiques, corticoïdes ...). L'aérosol peut être administré selon diverses modalités:

- solutions d'allergènes de concentration croissante et contrôle des volumes d'air ventilés par le patient,
- solutions d'allergènes de concentration croissante inhalées pendant un temps donné.

Mesure de la réponse bronchique

Apprécié par la dyspnée et les sibilances, le bronchospasme est mesuré habituellement par les modifications des débits aériens (par exemple chute de 15 à 20 % du VEMS, modification significative du débit de pointe ou augmentation des résistances des voies aériennes). La construction de courbes dose-réponses, plus précise, a permis de montrer la reproductibilité des tests d'inhalation aux allergènes.

L'horaire de la réponse est variable: immédiate (10 à 30 minutes après inhalation de l'allergène), retardée (6 à 8 heures après) ou double.

Indication des tests de provocation allergènique

Ils ont essentiellement pour but: de confirmer le rôle étio- pathogénique d'un allergène, en recherchant la dose liminaire de cet allergène provoquant une modification significative du paramètre ventilatoire choisi.

Dans le domaine de la recherche clinique ils permettent:

- d'explorer des allergènes "non reconnus" ou de nouvelles fractions allergéniques récemment isolées,
- d'évaluer les modifications dans le temps de la sensibilisation à un allergène,
- d'étudier l'action préventive des médicaments de l'asthme allergique.

En pratique courante, ils sont surtout intéressants en cas de tests cutanés douteux, de polysensibilisations, de discordance avec les tests in vitro.

Tests de provocation nasale

Les rhinites en sont les principales indications mais ils sont aussi utilisés dans l'asthme allergique. L'extrait allergénique est déposé sur la muqueuse nasale, par pulvérisation, gouttes ou moyen d'un support de papier ou de coton. L'évaluation clinique par des scores chiffrés des éternuements, de la rhinorrhée et de l'obstruction peut être complétée par une étude rhinomanométrique des résistances nasales ou plus simplement par une mesure du débit expiratoire nasal de pointe.

Tests de provocation par voie orale

Leurs indications concernent surtout le domaine des allergies ou de l'intolérance médicamenteuse (aspirine, AINS...) ou alimentaire. Ils consistent à faire absorber des doses progressivement croissantes d'une substance donnée (médicaments, allergènes alimentaires, additifs alimentaires) en tenant compte du temps d'absorption digestive. La recherche clinique de signes cutanés, de l'apparition d'une rhinite ou d'un asthme est effectuée en même temps que la mesure des paramètres fonctionnels respiratoires.

Etude de l'environnement allergénique des asthmatiques

Il est indispensable de connaître les calendriers polliniques de la région ou le patient présente ses symptômes. Dans les grandes agglomérations, des comptes

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

polliniques journaliers sont effectués pendant les grandes saisons polliniques et leurs résultats sont ensuite disponibles. En ce qui concerne l'environnement professionnel, il faut parfois avoir recours à des organismes spécialisés qui effectueront en liaison avec le médecin du travail des prélèvements de l'air ambiant.

Mais c'est surtout dans l'environnement domestique que des progrès ont été réalisés: c'est ainsi que pour les acariens, un test colorimétrique simple, le test de la guanine (Acarex-Test), marqueur des fèces d'acariens, permet une évaluation sémiquantitative de la présence d'allergènes des acariens dans la poussière de l'habitat (8). Des techniques immunochimiques utilisant des anticorps monoclonaux ont également permis de montrer que, par gramme de poussière, on pouvait avoir des variations d'un facteur 100 voir d'un facteur 1000 de la quantité d'allergène majeur des Dermatophagoïdes ou de l'allergène majeur du chat, selon les habitats. Ces données nouvelles permettent de mieux comprendre les répercussions des agressions allergéniques sur la symptomatologie des patients allergiques.

Quelques exemples de stratégies diagnostiques

La rhinite et l'asthme pollinique. L'anamnèse est très évocatrice, la connaissance du calendrier pollinique permet de soupçonner l'allergène responsable. Un seul test explorant la sensibilisation immunologique apporte la preuve du diagnostic. Les allergènes polliniques les plus fréquemment responsables (pollens de graminées, d'arbres...) sont bien standardisés et les concordances entre test in vitro et test cutané excellentes. On peut choisir les tests cutanés ou les dosages de IgE spécifiques. Le dosage des IgE totales n'a pas d'intérêt.

Asthme perannuel disparaissant au changement de domicile (séjour en montagne ...) L'anamnèse est évocatrice, les tests les plus performants sont là encore un test in vitro ou les tests cutanés pour affirmer une sensibilisation aux acariens de la poussière de maison. Les tests de provocation ventilatoire ne sont pas nécessaires. L'analyse des poussières recueillies par aspiration prolongée (2 min/m2) du matelas est indispensable pour effectuer une évaluation des résidus d'acariens par l'Acarex Test. Si ce test est très positif (+++) des méthodes d'éviction des acariens devraient être entreprises (utilisation d'acaricide, éventuellement changement d'un matelas très ancien).

Asthme d'apparition récente plus marqué au travail disparaissant avec les congés, survenant chez un peintre en carrosserie. On évoque un asthme professionel. Le diagnostic est difficile. Seuls des spécialistes travaillant en relation étroite avec les médecins du travail pourront éventuellement faire un diagnostic précis. Aux tests cutanés et aux tests in vitro il faudra préférer une enquête anamnestique professionnelle approfondie et des tests de provocation. S'il s'agit d'un asthme aux isocyanates comme on peut l'évoquer dans ce cas, on peut aboutir au diagnostic, par des tests d'exposition effectués à des concentrations égales à celles du milieu professionnel en mesurant à la fois la réaction immédiate et la réaction retardée.

Asthme perannuel avec présence d'animaux au domicile (chat et/ou chien). L'anamnése n'est pas toujours aussi démonstrative qu'on le souhaiterait. Les allergènes sont moins bien standardisés et il faut parfois combiner tests cutanés et tests in vitro. Souhaitons dans l'avenir que l'étude de l'environnement soit possible et permette de persuader le patient de se séparer de son animal familier. Le test de provocation bronchique s'il est nettement positif aide également à convaincre.

Asthme sans prédominance saisonnière, survenant chez un patient de 40 ans, exacerbé parfois par l'ingestion de boissons (bière, jus de fruits). L'anamnèse est en faveur d'un asthme intrinsèque. Le premier test pourrait être un Phadiatop. Un test de provocation oral aux sulfites peut éventuellement compléter le bilan.

Conclusion

L'étude critique des méthodes diagnostiques de l'asthme allergique nous montre la priorité de la clinique, de l'enquête anamnestique. Elle met également en exergue combien les résultats des examens complémentaires sont dépendants de la qualité des allergènes utilisés. Si les résultats des tests sont positifs nous devons garder en mémoire qu'une sensibilisation immunologique ne s'accompagne pas forcément d'une maladie allergique. La sensibilisation immunologique peut en effet précéder l'extériorisation des symptômes. Elle peut également n'être qu'une cicatrice immunologique chez un malade guéri de son allergie. Enfin, chez l'asthmatique ayant une longue durée d'évolution, l'asthme peut avoir évolué pour son propre compte et les sensibilisations immunologiques détectées ne sont alors souvent pas responsables des symptômes actuels. Il faut également que les résultats quantitatifs des tests utilisés n'ont quasiment aucun intérêt ni dans le diagnostic de gravité ni dans le suivi des patients. Les résultats des études individuelles de l'environnement, en particulier dans le cas de l'asthme aux acariens fournissent des données nouvelles qui devraient davantage orienter notre action thérapeutique vers les mesures de prévention.

References

1. **Apprill M., Bessot J.C., Thierry R., Pauli G.** Phadiatop: un test de dépistage de l'allergie respiratoire. *J.Méd. Strasbourg, 1988, 19, 529–531.*
2. **Bessot J.C., Pauli G.** L'exploration allergique de l'asthme. *Rev.Prat.Méd.gén., 1989, 60, 34–36.*
3. **Biot N., Guilloux L., Guerrier G., Carron R., Ville G., Perrin-Fayolle M.** Un test simple de dépistage de l'allergie respiratoire aux pneumallergènes courants. *Presse méd., 1988, 17, 376–378.*
4. **Gueant J.L., Moneret-Vautrin D.A., Dejardin G., Algalarondo C., Nicolas J.P., Grilliat J.P.** Comparative évaluation of Rast and Fast for 11 allergens in 288 patients. *Allergy, 1989, 44, 204–208.*
5. **Kamp Van G.J.** Les tests Fast pour l'IgE totale et l'IgE spécifique d'allergène. Etude comparative. *Méd Hyg., 1989, 47, 943–945.*
6. **Palma-Carlos M.L., Palma-Carlos A.G., Conceicao Pereira M.A.** IgG et allergie respiratoire *Méd. Hyg., 1985, 43, 2728–2729.*
7. **Pauli G.** In : *Les tests de provocation bronchique et nasale, pp. 65–76. Maison-Alfort, Institut Français de Recherche en Allergologie, 1986.*
8. **Pauli G., Tenabene A., Bessot J.C., Hoyet C.** Intérêt du dosage de la guanine dans la poussière de maison pour la quantification des allergènes des acariens. *Rev. Fr. Allergol., 1986, 26, 163–169.*
9. **Pauli G., Bessot J.C.** Identification J.C. - Identification d'un agent étiologique précis dans l'asthme professionnel. Contraintes et nécessité. *Rev. Mal.Resp., 1988, 5, 415–416.*

TUBERCULOZA ÎN LUME

St.Grzybowski
Thorax 1991, 46, 689–691

OMS apreciază că 1.722 milioane locuitori (1/3 din populația lumii sînt infectați de bacili tuberculoși. In 1990 au apărut 8 milioane cazuri noi, 95 % fiind în țările în curs de dezvoltare și 5 % în țările industrializate. Aproximativ 33 milioane de decese se înregistrează anual. Toate estimările arată că cel mai mare număr de cazuri se află în Asia, iar incidența cea mai mare în Africa subsahariană. Trei elemente au determinat evoluția tuberculozei: a) epidemiologia tuberculozei; b) eficacitatea componentelor programului de tratament și c) interrelația cu HIV.

a) In Europa de vest și la populația albă din Nordamerica epidemia a atins valori maximale la sfîrșitul secolului 18, începutul secolului 19, iar pentru Europa de est cîteva decenii mai tîrziu. In același timp în Asia (India și China) s-a ajuns la aceste valori la sfîrșitul secolului 19. Populația neagră din Africa subsahariană a fost afectată la începutul acestui secol (dovadă fiind dezastrul din timpul primului război mondial în rîndul trupelor de negri din această regiune la contactul cu bacilul adus de trupele franceze și engleze). Rata declinului natural este de 1–2 %, datorîndu-se creșterii rezistenței populației și reducerea progresivă a dozelor de bacili recepționați în timpul infecției primare. In stadiul precoce al epidemiei de tuberculoză aceasta afectează adulții tineri, pe cînd declinul epidemiei se remarcă prin afectarea vîrstnicilor. Tuberculoza a rămas o afecțiune a tinerilor în puține țări.

b) După introducerea chimioterapiei rata de declin a bolii s-a accelerat, ajungîmd la 8–10 % în multe țări dezvoltate. Lipsa de tratament sau un tratament necorespunzător duc la încetinirea acestei curbe (India). Chimioterapia, care totuși a salvat multe vieți, a lăsat mai multe surse de infecție decît lipsa ei și a crescut proporția de bacili chimiorezistenți. In țările în curs de dezvoltare chimiorezistențele primare la unul sau mai multe medicamente a ajuns la 25 % din cazuri, iar cea secundară la 75 %, majoritatea la izoniazidă. Din păcate, aceasta se asociază adesea cu chimiorezistență la rifampicină.

c) SIDA constituie o problemă dezastruoasă pentru tuberculoză. Riscul de tuberculoză la populația infectată cu bacili tuberculoși înainte de infecția cu HIV este mare (circa 50 %) și crește la cei infectați. Studiile au fost făcute doar în țările dezvoltate, unde tuberculoza este o problemă de importanță minoră.

Soluțiile propuse au fost: descoperirea cazurilor, folosirea schemelor mai ieftine de chimioterapie de scurtă durată, căutarea unor noi medicamente pentru scurtarea tratamentului și contribuțiile financiare necesare sînt evaluate de OMS la 200 milioane dolari/an — 75 milioane din asistență internațională.

FL.MIHĂLȚAN

Scanned with OKEN Scanner

Pneumoftiziologia vol XLI, nr. 2–3, 1992

Oxigenoterapia de lungă durată la domiciliu

Fl. Mihăltan*

Oxigenul, cunoscut încă de la sfîrșitul secolului XVIII pentru efectele "fortifiante" descrise ulterior și de Priestley și Sheele (1771 și 1774) și apoi Lavoisier (1775) a fost de mult la originea tratamentelor ce urmăreau creșterea fracțiunii acestui gaz în aerul inspirat, stîrnind temeri, dar și speranțe.

Istoric

Dacă administrarea oxigenului (1) s-a făcut inițial intraspitalicesc la nou-născuții cianotici, ulterior, autori ca J.S. Haldane (1917) și J.Barcroft (1920) au stabilit valoarea terapeutică a oxigenului ca agent.

După administrarea acestuia (2) au fost observate și alte efecte adverse precum: creșteri ale presiunii arteriale ale CO_2 (Pa_{CO_2}) după inspirarea de concentrații crescute de oxigen; efectul dureros al oxigenului în combaterea hipoxemiei la bronșitici și emfizematoși; depresia respiratorie determinată de creșterea concentrației oxigenului inspirat.

Se consideră că Barach (1919) a deschis era modernă a oxigenoterapiei sub control gazometric, iar Cambell (1960) a introdus conceptul de tratament cu oxigen și împreună cu Gebbie (1966), a demonstrat beneficiul concentrațiilor crescute de oxigen (între 24 și 40 %), administrate pe mască; cotitura radicală s-a făcut însă în 1980–1981, cînd două studii, ale Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group (1980) și Medical Research Council (1981) au demonstrat dublarea mortalității la bolnavii cu bronhopatie cronică obstructivă fără oxigen. Interesul pentru oxigenoterapie a fost influențat și de alte elemente precum: "oxigenoterapia cu debit scăzut" (3) și alte experimente (Neff, 1970; Petty, 1978; Abraham, 1968 și Flenlly, 1980), care au demonstrat beneficiul tratamentului asupra reversibilității hipertensiunii arteriale, diminuării puseelor de insuficiență cardiacă, corectării poliglobuliei, a tulburărilor de somn și de comportament.

*Institutul de pneumoftiziologie "Marius Nasta", București

Date epidemiologice.

Apariția noului concept de "oxigenoterapie de lungă durată la domiciliu" (OLD) a avut la origine o serie de statistici, care demonstrau numărul mare de bolnavi necesitînd astfel de prescripții. Astfel, în Marea Britanie, 60 000 de englezi răspund criteriilor de oxigenoterapie de lungă durată (4); numeroși bronșitici cronici sau emfizematoși evoluează spre cord pulmonar cronic, cu asocierea hipoxemiei (5). In Franța se estimează la 3.000.000 numărul bronșiticilor și la 40.000 cel al deceselor din rîndul celor cu afecțiuni ale micilor bronșii (6). Decesele datorate bronhopatiilor cronice obstructive constituie în Franța 3–7 % din mortalitatea generală. Cu toate acestea, s-a constatat că din 300 000–400 000 prescripții anuale de oxigen făcute în Marea Britanie (2), 90 % sînt incomplete, iar în Franța doar 15 000 de bolnavi (4) se aflau în 1989 sub OLD.

Baze fiziologice și fiziopatologice

Oxigenul ca medicament s-a impus atunci cînd s-a cunoscut bine cascada prezenței oxigenului la diferite nivele pulmonare (7) (fig. 1), constatîndu-se că depozite de oxigen în organism nu există decît pentru 4–6 minute.

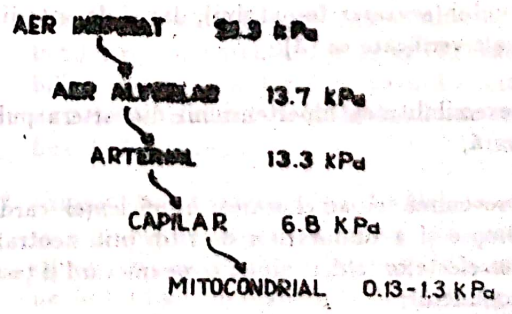


Figura 1: Cascada O_2 (J.M. Leigh, 1984)

Hipoxia celulară rezultată prin sărăcirea în oxigen a gazului alveolar, alterarea peretelui alveolo-capilar, ge-

Scanned with OKEN Scanner

nerarea ischemiei, a edemului interstițial și a alterărilor din pereții capilari și celulari determină suprautilizări locale ale acestuia (8).

Funcțiile celulare sînt modificate cînd se ating valori critice ale PaO_2, oxigenul devenind factorul limitant pentru producția de energie. La aceasta se poate adăuga stresul oxidativ, însoțit de consum extramitocondrial de oxigen în caz de hipoxie ușoară sau severă.

Astfel se poate evidenția rolul modulator metabolic al concentrațiilor de oxigen în condiții fiziologice și patologice și existența diferențierilor în funcție de organe. S-a constatat că metabolismul oxidativ este alterat de hipoxie în mod diferit în sistemul nervos central și ficat, spre deosebire de inimă și rinichi.

Efectele hipoxiei din plămîn sînt în ordine (9): diminuarea transportului sangvin de oxigen la celulele organelor viscerale, vasoconstricția hipoxică arterială inițial reversibilă apoi permanentă, hipertensiunea în arterele pulmonare, în zona precapilară, creșterea presiunii venoase centrale, scăderea debitului cardiac, distensia patului vascular pulmonar și hipercapnia.

Modalități de corectare a hipoxiei. Inițial, mulți clinicieni considerau ca anarhică oxigenoterapia de corecție. Pe studii făcute în Southampton și Sheffield (2) în 1983, doar 5 % din bolnavi își administrau oxigen la un flux de 2–4 l/minut mai mult de 12 ore și foarte puțini 12 ore/zi.

Aflat în momentul triajului pacienților pentru oxigenoterapie, medicul trebuie să găsească răspunsul la două întrebări:

- este folositor oxigenul pentru pacient?
- este utilizat oxigenul corect de pacient?

La indicarea oxigenoterapiei la domiciliu se ține seama de cîteva condiții paramedicale precum: depărtarea de domiciliu, posibilitățile de cazare, cooperarea bolnavului (sevrarea fumatului), dar și de criterii pur medicale verificate ca (3):

1. reversibilitatea hipertensiunii din artera pulmonară;
2. prevenirea și ameliorarea insuficienței cardiace drepte și a tulburărilor de ritm prin neutralizarea efectelor toxice, hipoxice pe miocard și țesutul conductor;
3. regresia poliglobuliei în cîteva săptămîni atît la animal, cît și la om;
4. ameliorarea toleranței la efort prin creșterea ventilației la efort;
5. ameliorarea netă a inteligenței, a cooperării motrice, a memoriei, a tulburărilor vizuale, diminuarea stărilor emoționale și creșterea independenței pacientului.

O altă măsură obligatorie care precede OLD o constituie examenul clinic complet, care presupune (10): evaluarea dispneii (cu scara Borg) sau proba la mers de 2,6 și 12 minute; aprecierea statusului cardio-vascular (edeme ale membrelor inferioare, valvulopatii, hipertensiune arterială sistemică); căutarea hipersecreției bronșice și/sau a bronhospasmului; căutarea tulburărilor din patologia respiratorie a somnului; supravegherea timp de 1–3 luni a bolnavului.

Pentru acestea se face următorul bilanț investigațional: radiografie pulmonară în inspirație și expirație, explorări funcționale complexe, electrocardiogramă, gazometrie, testul de efort (40 W), microcateterizarea inimii drepte, ecografie Doppler, testul inhalării de oxigen (100 %, 30 sec) pentru verificarea testării reactivității patului pulmonar la corectarea PaO_2 alveolar).

În cazul tulburărilor din timpul somnului, sînt necesare înregistrări polisomnografice și monitorizări cu ajutorul oximetrului, iar pentru obezi electrocardiogramă, electromiogramă, electrooculogramă, măsurarea saturației de oxigen (SaO_2) și a mișcărilor toracoabdominale.

Indicații.

Oxigenoterapia la domiciliu, prin creșterea fracției inspiratorii a oxigenului (FiO_2), corectează hipoxemia, relevată de hipoventilația alveolară, de alterarea difuziunii alveolocapilare a gazelor și de raportul inadecvat ventilație/perfuzie (V/Q). Aceasta se face pe seama creșterii PiO_2 în cadrul formulei $PAO_2=PiO_2$ ($PaCO_2/R+F$). (PAO_2=presiunea parțială a O_2 alveolar; PiO_2= presiunea parțială a O_2 inspirat; $PaCO_2$= presiunea parțială a CO_2 arterial;R= coeficient respirator; F= constantă).

În principiu, FiO_2 nu trebuie să depășească 30–35 % deoarece peste această valoare poate acționa ca depresor respirator.

Selecționarea pacienților se face în funcție de cîteva criterii, care diferă în cadrul concepțiilor celor două școli ce s-au impus în ultimul timp: anglosaxonă sau franceză. Astfel, asistăm la schimbarea, dar și la conturarea mai bună, a criteriilor de selecție. Skorodin (11) citează autori (T.L.Pett- 1985) care propun alegerea bolnavilor stabilizați, cu tratament medical optim în absența puseelor de bronșită sau de insuficiență cardiacă, cu PaO_2 (după 20' de inspirare în aer ambiant) sub 55 mm Hg sau între 55 și 59 mm Hg, avînd

Scanned with OKEN Scanner

și cord pulmonar cronic sau hematocrit peste 55 %. Ulterior, același autor a propus alte criterii precum: bolnavul cu diagnostic de bronhopneumopatie, cu anomalii staționare la spirografie sau de mecanică ventilatorie , cu capacitate vitală sau VEMS sub 50 % după administrarea de bronhodilatator sau cu PaO_2 sub 59 mm Hg, în cazul că prezintă semne clinice de hipertensiune în artera pulmonară, insuficiență cardiacă dreaptă, poliglobulie secundară și dispnee invalidantă. Greentree (1985) a propus pentru American Thoracic Society bolnavii cu PaO_2 sub 62 mm Hg în condiții clinice stabile. Alte două studii din 1980 (12,13) sînt bazate pe recunoașterea clinică a prognosticului nefavorabil la bolnavii cu HTAP și avînd PaO_2 sub 55 mm Hg.

Pentru francezi (4) indicațiile OLD cuprind: hipoxemia severă (PaO_2 sub 7,3 kPa), hipoxemia diurnă permanentă sau cea rebelă la tratament medical, bolnavii cu tratament simptomatic și kineziterapic optimal, cu tratament de fond cu vectarion, stabil, nedecompensați, cu pH normal, $PaCO_2$ sub 60 mm Hg, hemoglobină peste 16 g/100ml, hematocrit peste 50 % , cu episoade anterioare de decompensare respiratorie, semne de cord pulmonar cronic sau afecțiuni cardiace secundare.

Lévi Valensi (14) consideră ca indicație indiscutabilă hipoxemia constantă și importantă (PaO_2 sub 60 mm Hg); alte elemente sînt însă discutabile: PaO_2 între 60 și 65 mm Hg și presiunea în artera pulmonară de 20–25 mm Hg și /sau hipoxemie nocturnă marcată sau PaO_2 sub 50 mm Hg fără efecte hemodinamice. Hipercapnia (50–60 mm Hg) nu este considerată o contraindicație. Un alt grup de lucru (GEMOS) introduce între indicații SaO_2 sub 90 %, menținută pe o distanță de 2–3 luni, cu PaO_2 sub 55–60 mm Hg și antecedente de insuficiență cardiacă dreaptă, hipertrofie ventriculară dreaptă, hipertensiune arterială pulmonară (15).

Indicații

Oxigenoterapia în administrare discontinuă nu este ideală, iar administrarea continuă (la debite mici) poate ameliora HTAP prin diminuarea vasoconstricției arteriolare (16). Ținînd seamă de faptul că insuficiențele respiratorii cronice, cu hipercapnie permanentă ($PaCO_2$ peste 50 mm Hg) sau hipoxemie permanentă (SaO_2 sub 85 %) traduc fie calitatea, fie cantitatea ventilației, au fost stabilite unele afecțiuni care pot beneficia de OLD: BPOC, fibrozele interstițiale, puseele acute complicînd BPOC, bronșitele cronice complicate sau nu cu emfizem centrohilar, emfizemul panlobular, sechelele cu mutilări bronhopleuro-pulmonare.

Muir (17) a clasificat indicațiile OLD astfel:

1. insuficiențe respiratorii cronice restrictive (fibroza interstițială difuză, cifoscolioza, insuficiențe respiratorii cronice musculare)
2. insuficiențe respiratorii cronice mixte (dilatații bronșice, sechele posttuberculoase);
3. bolnavi "pink puffer" sau cu obezitate (sindrom Pickwick);
4. insuficiența cardiacă avansată, bolile cașectizante, neoplazice, mucoviscidoza, bolile granulomatoase (18).

Sînt descrise și indicații limită (18) pentru cazurile cu hipoxemie intermitentă din BPOC, atunci cînd există hipoxemie în repaus și cord pulmonar cronic sau hipoxemie doar în timpul somnului. Oxigenoterapia se poate asocia cu tratament prin presiune pozitivă continuă dacă există sau nu și "overlap syndrome". O altă utilizare este oxigenoterapia la efort pentru creșterea performanțelor la efort și cea de confort pentru insuficiența cardiacă la vîrstnici, la marii emfizematoși cu valori normale ale gazometriei arteriale, dar la care se urmărește ameliorarea dispneii.

Sub tratamentul cu oxigen, PaO_2 ideală trebuie să fie peste 70 mm Hg, iar SaO_2 peste 90 % (19). In prezent, hipercapnia chiar dacă crește, nu mai este sistematic considerată ca o contraindicație pentru OLD.

Durata OLD (20), adică a inhalării de aer îmbogățit cu oxigen în repaus și/sau la efort, cu administrări de 15–18 din 24 de ore, a fost stabilită prin alte studii (12) (13). Obiectivele sînt: ameliorarea condițiilor de hematoză, reducerea rezistenței vasculare pulmonare și protecția pacienților contra cordului pulmonar cronic, ameliorarea calității somnului nocturn și nu în ultimul rînd prelungirea calității supraviețuirii.

Sursele pot fi:

1. oxigenul gazos aflat în cilindrii metalici cu oxigen comprimat la 200 bari, de calibre diferite (de la 2 la 50 litri), cu o greutate de 19 kg (21) sau portabili de 0,5 mc (4 kg); primii asigură o autonomie de 2–3 zile în regim de 10–15 din 24 de ore, la un flux de 2–4 l/min.;
2. oxigenul lichid vaporizat și reîncălzit la temperatura ambiantă, stocat la minus 183 grade C în cilindri cu pereți dubli izolați sub vid, la o presiune de 1,4 bari, cu o greutate de 40 de kg (17 000 l O_2) sau de 4,5 de kg conținînd 1100 l O_2.

Primul tip de cilindru se numește "liberator", iar cel de al doilea model "stroller".

Avantajele sînt posibilitățile mai mari de stocare, utilizarea lor noaptea și ziua 15–18 din 24 de ore fără

Scanned with OKEN Scanner

invalidarea pacientului, dar cu unele precauții absolut necesare. Dacă pentru oxigenoterapia cu oxigen gazos aprovizionarea trebuie făcută la 2 zile, pentru cel lichid aceasta se face de 1–2 ori pe săptămînă.

A treia variantă de oxigenoterapie o constituie aparatele care extrag oxigenul din atmosferă, cunoscute sub numele de permeatoare sau concentratoare.

Permeatoarele (22–27) furnizează oxigen pe baza principiului permeabilității mai mari a unor membrane polimerice ("silicon rubber") pentru oxigen față de nitrogen și a vitezei diferite de difuziune moleculară. Se ajunge astfel la eliberarea de aer supraoxigenat pînă la 6 l/min.(40–50 % aer îmbogățit cu oxigen). Aceste aparate permit fluxul de 3 l/min. pentru concentrații de 40 % oxigen sau de 30 % pentru 14 l/min. Ele au o greutate ce fluctuează între 6,8 și 9 kg. Concentratoarele (extractoarele de oxigen) folosesc coloane de zeolit (silicați de aluminiu din roca vulcanică) cu pori de 0,5 mm, care permit captarea la suprafața de absorție a moleculelor de nitrogen și a vaporilor de apă. Ca urmare a unei presiuni crescute de introducere a aerului este evacuată o concentrație mărită de oxigen amestecată cu o mică proporție de nitrogen și gaze rare, cu generarea unui flux de gaz la ieșirea din aparat. Aerul comprimat trecut printr-o coloană tapisată cu cristale de zeolit determină reținerea azotului, trecerea selectivă a oxigenului însoțit de cîteva urme de gaz inert și azot rezidual.

Avantajele și dezavantajele fiecărui sistem de administrare sînt explicate în tabelele I și II.

Tabelul II: **Indicațiile folosirii surselor de oxigenoterapie**

Surse	Indicații preferențiale
O_2 comprimat în butelii	O_2 terapie nocturnă
	O_2 terapie continuă cu valve economizoare
	O_2 terapie în ambulatoriu
O_2 lichid	O_2 terapie continuă
	O_2 terapie în ambulatoriu
Concentratoare (extractoare)	O_2 terapie continuă
	Insuficiențe respiratorii cronice care necesită debite mici
Permeatoare portabile	Insuficiențe respiratorii cronice care necesită debite înalte

S-au succedat trei generații de extractoare, urmărindu-se simplificarea lor, scăderea greutății și diminuarea nivelului sonor. La debite sub 2 l/min. se obțin saturații ale oxigenului peste 90 % , pe cînd la 7 l/min. se ajunge la 88 % (23). Diferențele dintre diferitele tipuri de consumatoare, sînt mici (pînă la 2 l/min.). Greutatea este cel mai adesea peste 15 kg (frecvent 20–30 kg), nivelul sonor este de 45 decibeli, temperatura la ieșirea gazului ușor superioară celei ambiante, consumul electric variază între 260 și 400 W/h, iar presiunea la ieșire între 344 și 1250 mb. Majoritatea aparatelor sînt limitate la furnizarea unui echivalent de 2,5 l/min. de oxigen pur, cu o presiune la ieșire mai joasă de 1 bar (28).

Aparatele mai grele furnizează cel mai mult oxigen, dar au încă unele probleme nerezolvate (variații importante la debite crescute, degradare moleculară mai rapidă, creșterea prețului de cost prin adăugarea de debitmetre și rotametre) (29). In majoritatea țărilor, concentratorul este de 2–3 ori mai ieftin decît oxigenul lichid (30). In S.U.A. concentratorul costă lunar 225 de dolari, iar 12 ore la 2 l/min. de oxigen lichid sau oxigen comprimat gazos costă 485 de dolari și respectiv 470 de dolari (31).

Preferința pacienților conform anchetei ANTADIR (32) se îndreaptă în proporție de 73 % spre oxigen portabil.

Se pun unele întrebări în momentul alegerii sursei:

- debitul de oxigen va fi suficient pentru corectarea hipoxemiei în toate circumstanțele vieții pacientului?
- care este procedura pentru oxigenoterapia peste 15 ore, fără o invalidare majoră?
- care este utilizarea reală a aparaturii, ținînd seamă de problemele de manipulare, anturaj, distribuție și supraveghere?
- care este costul operațiunii, evaluarea făcîndu-se în funcție de obiectivele propuse?

Autorii francezi (32) fac următoarele recomandări:

1. pentru pacienți semiinvalizi și/sau în vîrstă fără posibilități de deplasare se indică post fix (peste 15 ore — extractor; debite peste 4 l/min.), surse fixe de oxigen gazos sau lichid cu adaptarea unui economizor;
2. pentru bolnavi ce se deplasează pînă la 2 ore/zi, post fix și/sau butelie portabilă sau extractor și butelii mici;
3. pentru bolnavi care se deplasează peste 2 ore, oxigen lichid extractor și butelii mici.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I: **Avantajele și dezavantajele diferitelor surse de oxigen**

Surse	Avantaje	Inconveniente
O_2 comprimat în butelii	Tehnica bine perfectată Circuite de distribuție pe loc	Sursă fixă (cu excepția buteliilor portabile) Stocaj important Frecvența livrărilor Riscuri manipulare necorespunzătoare
O_2 lichid	Frecvența livrărilor Asocierea de dispozitiv portabil Facilitate manipulare	Circuit de distribuție Cost Riscuri manipulare necorespunzătoare
Concentratoare (extractoare)	Tehnică dovedită Cost (cel mai ieftin sistem) Evită stocajul, manipularea	Puțin maleabile Zgomot Sursă fixă Menținerea sa Reducere FiO_2 la debit înalt Imposibilă deplasarea în ambulator Dependența de rețeaua electrică
Permeatoare portabile	Portabile Alimentare la baterie	Debite crescute impuse de tehnologie

Pentru aceste surse există diferite proteze de racordare, ca de exemplu ochelari, măști faciale sau cervicale, sonde nazale. Măștile sînt și ele în general rău tolerate, deplasîndu-se în timpul somnului.

Din clipa instalării OLD (33) se practică o supraveghere medicală, care urmărește aprecierea adeziunii bolnavului la aparatură, starea funcțională respiratorie, constatîndu-se semne precoce de acidoză respiratorie prin cercetarea periodică a gazometriei.

Se folosesc de asemenea tehnici adecvate pentru instalarea, întreținerea și supravegherea aparaturii.

S-a căutat ameliorarea balanței cost-beneficiu prin folosirea următoarelor sisteme economizoare (34) (35):

1. eliberarea oxigenului în inspirație cu "oxymizer", ochelari cu rezervorul ca pandativ sau mustață (care permite stocarea gazului în inspirație) sau cu valve cu flux intermitent (care eliberează oxigen doar în inspirație);

2. cateterele transtraheale convenabile, discrete, elegante pentru administrările cu debit "curent" de peste 3 l/min.

Foarte importantă în reușita OLD (10) este educarea bolnavului și a anturajului: " este preferabil să petreci timp îndelungat pentru formarea pacientului și a familiei acestuia, decît să te consacri decelării erorilor terapeutice".

În același timp, pentru asigurarea prestațiilor care înglobează funcția socială, pedagogică, tehnică și medical-tehnică, s-au înființat numeroase asociații (un exemplu în Franța îl constituie ANTADIRUL, care cuprinde 30 de asociații regionale pentru tratamentul insuficienților respiratorii cronice (36).

Deși de 10 ani se lucrează pentru ameliorarea sistemului OLD, există încă unele întrebări fără răspuns, ca de exemplu:

- pacienții cu SaO_2 peste 92 % au o evoluție mai bună decît cei sub 90 %?
- supraviețuirea este doar în funcție de scăderea presiunii în artera pulmonară și ameliorarea funcției ventriculului drept?
- există o legătură între metoda de eliberare a oxigenului și durata administrării?

Scanned with OKEN Scanner

Probabil că răspunsurile vor fi furnizate de amplele studii multicentrice OLD internaționale existente în prezent.

Bibliografie

1. **E Larinier, J M Bédicam,** Oxygénothérapie de longue durée, *Soins 1989; 530: 8-13.*
2. **P Howard,** Oxygen in the home, *Thorax 1983; 38: 161-164.*
3. **F Fournial J L Albarede,** Oxygénotérapie au long cours des insuffisants respiratoires, chroniques, *Rev Méd Liége 1985; 40: 378-386.*
4. ******* Pneumologie du practicien: l'oxygénothérapie, *Cahier; 1989 18: 3-13.*
5. ******* European Society of Clinical Respiratory Physiology, Long Term Oxigen Therapy, *Rehabilitation Working Group, 1989.*
6. **B Paramelle, P Mûller, P Levy et al.,** Indications de l'oxygénothérapie continue dans la bronchite chronique, *Gazette Méd 1984; 91: 51-59.*
7. **J M Leigh,** Oxygen therapy: physiological principles monitoring and administration technical, *Critical Care Intern 1984, 4-7.*
8. **E Radaatz,** Métabolisme de l'oxygène en hypoxie, *Méd Hyg 1992; 50: 272-276.*
9. **C Brambilla, D Rigaud, A Kamel, F Blanc-Jouvan, A Ludot,** Oxygénotherapie de longue durée, chez l'insuffisant respiratorie chronique, *Méd Hyg 1983; 41: 3234-3242.*
10. **J F Muir,** Bilan préalable, instauration et surveillance de l'oxygénothérapie à long cours à domicile, *Agressologie 1989; 29: 511-519.*
11. **M S Skorodin,** Practiques actuelles de la préscription d'oxygène, *JAMA 1986; 11: 1063-1066.*
12. **Noctural Oxygén Therapy Trial Group,** Continuous or nocturnal oxygen thérapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease, *Ann Intern Med 1980; 93: 391-398.*
13. **Medical Research Council Working Party,** Long term domiciliary oxigen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale, complicating chronic bronchitis and emphysema, *Lancet 1981; 1: 681-686.*
14. **P Lévi Valensi, P Aubry,** Oxygénothérapie dans la bronchite chronique. Les moyens techniques. Comment la prescrire en ville, *Gaz Méd France 1983; 90: 3909-3919.*
15. **G E M O S,** L'oxygénothérapie à domicile dans l'insuffisance respiratoire des broncho-pneumopathies chroniques obstructives, *Nouv Press Méd 1982; 11: 3610-3612.*
16. **F Liot,** Oxygénothérapie et insuffisance respiratoires chroniques pourquoi? quand? comment?, *E. M. France 1971; 30: 4923-4930.*
17. **J F Muir, C Defouilloy,** Savoir prescrire l'oxygène à domicile, *Rev Prat 1986; 36: 1567-1580.*
18. **Th L Petty,** Practical tips on prescribing home oxygen therapyy, *Postgrad Med 1988; 84: 83-90.*
19. **P Lévi Valensi,** Long term oxygen therapy a new chalange today. *Rass Patol Ap Respir 1991; 6: 107-109.*
20. **P Lévi Valensi, J F Muir, P Aubry, J L Pedinielli,** Traitement des bronchopathies chroniques obstructives par l'oxygénothérapie à long terme à domicile, *Encycl Med Chir 1985; 7: 1-13.*
21. **S Romain, M Mauries,** Oxygénothérapie notions, critères. Kinésithérapie respiratoire, *Cah Kinésithér 1983; 103: 39-44.*
22. **P Lévi Valensi,** Oxygénothérapie à long terme dans les bronho- pneumopathies chroniques obstructives graves, *Méd Hyg 1982; 40: 3281-3301.*
23. **J M Bédicam, A Leroy, F Kochan, S Elkharrat,** Extracteurs d'oxygène, *Agress 1988; 29: 575-583.*
24. **W Browall, Sh Kimura,** Permselective membranes for oxygen enrichement, *Techn Inform 1976, p. 18.*
25. **C P Fleig,** Evolution of oxygen delivery systems, *Resp Ther 1982; 1: 79-82.*
26. **G A Gould, W Scott, M D Hayhurst, D C Flenley,** Technical and clinical assessment of oxygen concentrators, *Thorax 1985; 40: 811-816.*
27. **T Akutso, T Takubo, K Ioshino et al.,** *Respiratory Management, 1986.*
28. **J Salamand, J Rambaud, D Robert,** Etude comparative de 8 concentrateurs d'oxygène, *R B M 1983; 6: 121-124.*
29. **B Dautzenberg, A Santegeau,** Vieillissement des extracteurs d'oxygène, *Presse Méd 1988; 17: 957.*
30. **P Howard, R de Haller,** Domiciliary oxygen by liquid or concentrator, *Eur Resp J 1991; 1284-1287.*
31. **D M Libby, W A Briscoe, T H K C King, J P Smith,** Oxygen concentrations from room air, *JAMA 1979; 241: 1599-1661.*
32. **P Lévi Valensi, P Aubry,** Oxygène lichide portable et problématique du choix d'une source, *Agress 1988; 29: 585-594.*
33. **M Underner, F Boita, F Patte,** L'oxygénothérapie à domicile, *Gazette Méd 1985; 92: 59-63.*
34. **P Lévi Valensi, P Aubry, J F Muir,** La pratique de l'oxigénothérapie à domicile, *Rev Prat 1987; 37: 999-1005.*
35. **P Leger, D Robert,** Les dispositifs économiseurs d'oxygène utilisables pour l'oxygénothérapie de longue durée, *Agress 1988; 29: 603-606.*
36. **A Ludot, C Brambilla, J Girond, S Paulais,** La prescription de l'oxygénothérapie en France (le cheminement administratif de la prescription), *Agress 1988 29: 607-612.*

Scanned with OKEN Scanner

Pneumoftiziologia vol XLI, nr. 2–3, 1992

CAZURI CLINICE

Abces subcutanat toracic determinat de aspirarea unui spic de grâu

GH. MURGOCI*

Se expune cazul unui copil de 9 ani care prezenta tuse spastică, apoi productivă, cu hemoptizie moderată. Imaginea radiologică evidenţia un proces de condensare situat la baza hemitoracelui drept. La 10 zile de la internare prezenta un abces subcutanat. După incizia abcesului s-a descoperit un spic de grîu care fusese inhalat anterior.

Cuvinte cheie: *abces subcutanat, hemoptizie*

On présente le cas d'un enfant de 9 ans, avec toux spastique et puis productive, avec hémoptysie modérée. L'image radiologique met en évidence un processus de condensation situé à la base de l'hémithorax droit. Dix jours après l'admission à l'hôpital, on observe un abcès sous-cutané. A l'incision de l'abcès, on découvre un épi de blé qui avait été aspiré par l'enfant auparavant.

Mots clé: *abcès sous-cutané, hémoptysie*

The paper deals with a child aged 9 years, with spastic then productive cough and moderate haemoptysis. X-ray picture shows a condensation process at the bottom of the right hemothorax. A subcutaneous abscess is registered 10 days after hospitalization. At the abscess incision, a wheatear inhaled previously by the child is found out.

Key words: *subcutaneous abscess, haemoptysis*

În literatura de specialitate (1–10) sînt descrise adesea multiplele probleme de diagnostic puse de inhalarea accidentală de corpi străini, ca și complicațiile posibile pe care le pot genera (1,2). Copiii reprezintă grupele de risc unde aceste accidente sînt frecvente (3–10).

În cazul nostru anamneza detaliată, dar și evoluția particulară postinhalare de corp străin ne-au permis diagnosticul etiologic. Un copil în vîrstă de 9 ani, de sex masculin, este transferat de la un spital județean de boli infecțioase cu diagnosticul: bronho-bronșiolită acută, hemoptizie.

Istoric

Copilul se internează pentru astenie fizică, inapetență, tuse seacă, spastică, cu debut în afebrilitate. Pe timpul spitalizării apar tuse productivă, expectorație hemoptoică, (100–200 ml/zi), cu ascensiune termică în a 5-a zi de spitalizare. Radiografia pulmonară evidențiază o opacitate neomogenă, nesistematizată, situată pe radiografia de profil în piramida bazală dreaptă. La internare, examenul clinic prezintă: stare generală bună, afebril, greutate 20 kg., piele intactă, fără leziuni de continuitate, cu mucoase palide.

Cicatricea vaccinală BCG 3 mm, sidefie. Examenul pulmonar: raluri bronșice la baza hemitoracelui drept. In rest, examenul clinic pe aparate normal. Radiografiile toracice postero-anterioară și din profil evidențiază procesul de condensare în piramida bazală dreaptă (fig.1 și 2).

Examene biologice

Hemoglobină 11,5 g/ml; hematocrit 36 %; leucocite 11.600/mm cub; neutrofile segmentate 73 %; nesegmentate 3 %; eozinofile 9 %; limfocite 10 %; monocite 4 %; plasmocite 1 glicemie = 0,79 g/100 ml; uree 0,22 g/100 ml; IDR la 2 u. și 10 u. PPD negative. Bronhoscopie: aspect inflamator difuz al intermediarei și lobarei inferioare drepte cu secreție mucopurulentă din apicala inferioară, care este tracționată în direcție bazală. La sfîrșitul bronhoscopiei se declanșează o hemoragie din lobara inferioară. Însămînțarea pe mediul Sabouraud din aspiratul bronșic a fost negativă. Examenele bacteriologice pentru bacilul Koch (microscopie din spută și produsul din aspirație bronșică) au

*Institutul de pneumoftiziologie "Marius Nasta" — București

Scanned with OKEN Scanner

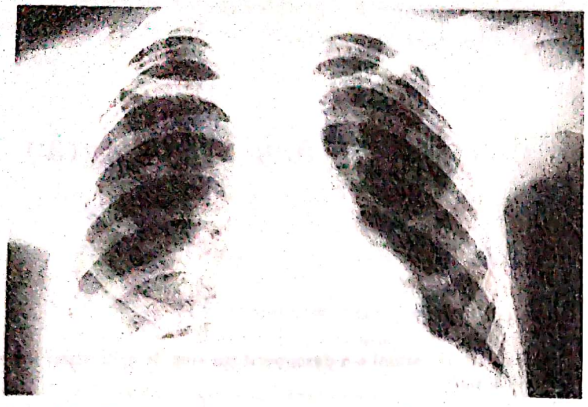


Figura 1: Radiografie pulmonară, incidență posteroanterioară

fost negative.

La 10 zile de la internare se observă apariția pe linia mediană posterioară a hemitoracelui drept a unei formațiuni dure, mobile, nedureroasă la palpare, fără modificarea tegumentului supraiacent. S-a efectuat o radiografie țintită costală care nu a arătat modificări patologice. S-a făcut puncția formațiunii, extrăgindu-se 20 ml de puroi cremos nemirositor; pe frotiu se vede predominanța polimorfonuclearelor, majoritatea întregi, cu 75 % granulocite și 25 % limfocite, cu rari coci Gram-pozitivi intracelulari.

S-a transferat în secția de chirurgie toracică unde s-a făcut incizia formațiunii, de unde s-au eliminat 60 ml puroi cremos; la examinarea cavității incizate se găsește un spic de grîu de circa 15 cm. Cu această ocazie s-a făcut radiografia pulmonară care a evidențiat un aspect normal.

Discuții

La internare, ne-am aflat în fața unui copil care a prezentat stare febrilă, asociată cu hemoptizii repetate în cantitate medie. Din simptomatologia clinică reținem alterarea stării generale prin febră, tuse spastică la început, apoi productivă cu hemoptizii în cantitate de 100–200 ml, repetate de 2–3 ori zilnic.

Examenul clinic pleuropulmonar a evidențiat raluri bronșice la baza hemitoracelui drept. La această simptomatologie s-a asociat un sindrom inflamator biologic cu hiperleucocitoză moderată, cu creșterea netă a polimorfonuclearelor neutrofile (72 %), cu un VSH crescut la o oră. Studiul imaginilor radiologice a evidențiat, pe radiografia standard, o opacitate nesistematizată, omogenă, situată pe radiografia de profil în piramida bazală dreaptă, segmentul posterior. În constatările

Figura 2: Radiografie de profil

endoscopice s-a observat un aspect inflamator difuz al intermediarei și lobarei inferioare drepte, cu secreții mucopurulente din apicala inferioară și din bazale.

Coroborînd datele clinice cu cele paraclinice ne-am gîndit la posibilitatea unui abces pulmonar de lob inferior drept, fapt pentru care am instituit tratament cu antibiotice cu spectru larg. Apariția, la un interval de 110 zile de la internare, a unei formațiuni tegumentare toracale, a făcut ca, în diagnosticul etiologic al formațiunii apărute, să se pună în discuție: osteomielita costală, rară la copii, abcesele reci ale peretelui toracic, de asemenea rar întîlnite, tumori ale peretelui toracic, benigne sau maligne.

S-a discutat legătura care ar putea să existe între procesul pulmonar și apariția procesului subcutanat. Abcesul subcutanat a apărut secundar unor fistule, care au realizat o comunicare între arborele aerian, traheo-bronho-pulmonar, pleură și peretele toracelui. În observația noastră diagnosticul a fost elucidat după incizia chirurgicală, care a pus în evidență spicul de grîu, ce a determinat producerea abcesului subcutanat.

Cazul nostru a prezentat atît complicații datorate leziunilor mucoasei, hemoptizii moderate, repetate, cît și complicații infecțioase, precum procesul de condensare pulmonară cu localizare în piramida bazală dreaptă.

În cazul nostru aspirația spicului de grîu a determinat un proces de condensare pulmonară care s-a resorbit rapid, cu tratament cu antibiotice după migrarea factorului de întreținere. Datorită formei sale și mării

Scanned with OKEN Scanner

sale mobilități, în timpul eforturilor de tuse spicul de grîu și-a continuat traiectul perforînd pleura, fără să determine o pleurezie secundară inflamatorie; ajungînd astfel, prin spațiile intercostale, prin interstițiul muscular, sub aponevroză și sub tegument, determinînd abcesul subcutanat.

Reacția perifocală particulară, în cazul nostru a reușit să stranguleze comunicarea focarului pulmonar cu abcesul subcutanat ambele evoluînd pe cont propriu. Aceasta este o eventualitate forte rară.

Particularitatea cazului constă în faptul că, un spic de grîu inhalat a traversat plămînul să producă un abces subcutanat.

Bibliografie

1. **Cotton E, Yasuda K,** Aspirația corpilor străini, *Pediatr Clin M Am 1984; 31: 4.*
2. **Broira T,** Inhalarea de corpuri străine la copii, *Med J Auster 1985; 2: 7.*
3. **Constantinescu N, Teodorescu L, Popovici O, Iția vici M, Dicu C, Popovici G, Preda Z,** Considerații asupra corpilor străini laringo-traheo-bronșici, *Otorinolaringologia 1964; 9: 1.*
4. **Dimitriu A, Firică D,** Aspecte privind corpii străini esofagieni și traheobronșici, *Otorinolaringologia 1964; 9: 3.*
5. **Grepaly A,** Simptomatologia radiologică a corpilor străini intratraheo-bronșici, *Otorinolaringologia 1974; 19: 22.*
6. **Dimitriu A V, Firică D, Ciobanu M,** Corpii străini traheobronșici. Considerații în legătură cu 1.030 cazuri, *Otorinolaringologia 1974; 19: 3.*
7. **Rogoz I, Calciu B, Zaharia D, Milișescu E,** Aspecte de urgență în patologia corpilor străini, traheobronșici, *Otorinolaringologia 19773; 18: 5.*
8. **Emerian J P,** Corpii străini laringo-traheo-bronșici la copil. Bilanț pe 10 ani, *Bordeaux med 1985; 18: 19.*
9. **Bargis J,** Infiltrate pulmonare migratoare secundare unui corp străin aspirat, *J Am Med Ass 1978; 240: 22.*
10. **Cărpinișan C, Stan A,** Patologie chirurgicală a toracelui, *Edit. Medicală, București, 1971.*

FATALITATEA CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ CONFIRMATĂ BACTERIOLOGIC ÎN OLANDA

(Rising case fatality of bacteriologically proven pulmonary tuberculosis in the Netherlands.)

G. de Maeer, H.A. van Geuns

Tubercle and Lung Dis., 1992; 73, 83–86

Mortalitatea prin tuberculoză a scăzut în Olanda de la aproximativ 200 $^{0}/_{0000}$ la începutul secolului XX, la 1 $^{0}/_{0000}$ în 1966. Cu toate acestea, fatalitatea cazurilor de tuberculoză pulmonară a crescut în perioada 1974–1984 de peste 4 ori, de la 0,32 $^{0}/_{0000}$ la 1,5 $^{0}/_{0000}$.

Decesele s-au înregistrat în special la vîrstnici, mortalitatea crescînd semnificativ la persoanele de peste 65 de ani; decesele prin tuberculoză au fost de două ori mai frecvente la bărbați decît la femei.

Analizînd fișele a 125 de bolnavi decedați prin tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, a rezultat că:

- majoritatea (91 %) au fost depistați prin simptome;
- confirmarea bacteriologică s-a făcut în 61 % din cazuri prin microscopie și în 25 % numai prin cultură (în 14 % neprecizat);
- chimiorezistența micobacteriană s-a întîlnit la 2 % din bolnavii cu culturi pozitive;
- chimioterapia s-a făcut cu 3 medicamente (H, R, Z) la 54 % din bolnavi cu 2 medicamente la 6 %, iar la 40 % lipsesc datele;
- 64 % din decese au survenit în prima lună de la înregistrare. Autorii atrag atenția că imunitatea celulară declină cu vîrsta (doar 10–15 % din vîrstnici au reacția tuberculinică pozitivă, deși studiile epidemiologice demonstrează că această grupă de vîrstă a fost infectată cu b.Koch în proporție de circa 80 %). Factorii medicali și cei de mediu ambiant, cum ar fi bolile cronice asociate, abuzul de corticoterapie, malnutriția, contribuie la modificările imunologice, alături de factori endogeni.

Tuberculoza la vîrstnici provine de obicei prin reactivarea unei infecții vechi, riscul de infecție exogenă fiind în prezent foarte redus în Olanda (incidența = 8 $^{0}/_{0000}$). Scăderea imunității poate duce la reactivarea unui vechi focar tuberculos. De asemenea, scăderea imunității compromite succesul chimioterapiei.

În consecință, ratele de mortalitate cresc o dată cu vîrsta, pe măsura declinului imunității.

P. Mihăilescu

Scanned with OKEN Scanner

DEZBATERI DESPRE MICOBACTERII ŞI SARCOIDOZĂ

M.J.Brady
"Tastes Great, Less Filling"
The Debate About Mycobacteria and Sarcoidosis
Boston University School of Medicine.
Am Rev Respir Dis 1992, 145, 986–987

Deşi atractivă, teoria considerării etiologiei micobacteriene a sarcoidozei a fost şi rămîne greu de demonstrat. S-au folosit metode moderne pentru găsirea răspunsului. Reacţia lanţurilor polimerazice (PCR) este cea mai curentă metodă preferată pentru investigaţie, deoarece permite amplificarea enzimatică a tiparelor de DNA, sursa putînd fi orice moleculă DNA sau molecule RNA care au fost transcrise invers (în oglindă) în CDNA.

Aplicaţiile PCR sînt numeroase în ştiinţă şi săptămînal sînt descoperite altele noi. A progresat mult rolul PCR în diagnosticul evoluţiei rapide a infecţiei. S-a dovedit util în evaluarea organismelor care nu pot fi cultivate sau cultivate greu in vitro. Important este faptul că PCR depistează prezenţa organismului şi nu activitatea bolii, fiind mai sensibilă şi mai specifică decît intradermoreacţia, nefiind influenţată de statusurile anergice. In literatură există studii care au relevat coexistenţa micobacteriilor, mai ales a M.tuberculosis, la bolnavii cu sarcoidoză. Apariţia metodei PCR ar putea fi capabilă să analizeze granulomul sarcoidic pentru a găsi micobacteria, de fapt "acul în carul cu fin". Studiind extractele DNA din ţesuturile sau celulele aparţinînd unei populaţii mixte de la 16 pacienţi noi cu sarcoidoză, Bocart şi colab. nu au găsit dovezi de infecţie cu tuberculoză. Acestea s-au comparat cu DNA de control, obţinut într-o manieră similară de la o populaţie mixtă de 13 persoane care au avut intervenţii în scop diagnostic sau pentru rezecţii de tumori.

S-au mai făcut lavaje bronhoalveolare la bolnavi cu afecţiuni negranulomatoase şi la 11 voluntari sănătoşi. S-au căutat două secvenţe unice pentru micobacterii, una condiţionată pentru 65 kD antigen micobacterian şi alta pentru o secvenţă DNA repetitivă ca Is 6110, prima specifică pentru complexul M.tuberculosis (hominis), cealaltă specifică doar pentru M.hominis. Doar la 2 pacienţi cu sarcoidoză s-a detectat DNA de M.hominis, constatîndu-se că primul ar putea fi o tuberculoză primară, iar analiza PCR a ţesutului dintr-un ganglion mediastinal ar putea juca un rol complementar, pe cînd al doilea a avut un istoric neclar de tuberculoză.

Concluzia a fost că folosind cea mai "modernă tehnică" cu mare grad de confidenţă nu s-a detectat DNA de la M.tuberculosis în granuloamele sarcoidice. Acest studiu, alături de altele, sugerează că analiza PCR a eşantioanelor bioptice şi a lavajelor bronhoalveolare poate deveni curînd un instrument pentru diagnosticul rapid de tuberculoză.

FL.MIHĂLŢAN

ROLUL CITOKINELOR ÎN SINDROMUL ACUT DE STRES RESPIRATOR (ARDS) AL ADULTULUI

Médecine et hygiène nr. 1950/14 Oct 1992
B.Ricou şi P.M. Suter (Genève)

Sindromul acut de stres respirator (ARDS) al adultului este o problemă terapeutică majoră, datorită mortalităţii ridicate (30- 60 %), cu toate măsurile de susţinere, din ce în ce mai elaborate: protezare respiratorie cu aplicare de presiuni pozitive la sfîrşitul expiraţiei (PEEP), ventilaţie cu frecvenţă înaltă (HFJV), eliminare extracorporală a CO2 (EC-CO2R). Acestea nu acţionează asupra eventualelor cauze şi, în plus, sînt grevate de efecte secundare majore.

Dezvoltarea imunobiologiei celulare şi a geneticii moleculare a permis descoperirea citokinelor, cu posibilitatea explicării modului de acţiune la agresiuni a celulelor organismului şi, în particular, a celulelor pulmonare.

Cele mai cunoscute citokine sînt: TNF (tumour necrosis factor), interleukinele (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 etc.), PDGF (platelet derived growth factor), TGF-beta (transforming growth factor). Toate au rol preponderent în diverse procese inflamatorii.

În plămîn, celula cu rol reactiv central este macrofagul alveolar, stimulat de numeroşi mediatori, dar capabil să influenţeze, prin intermediul citokinelor, alte celule: neutrofilele, celule endoteliale, fibroblastii.

Este probabil că diversele citokine intervin în diferite momente ale bolii. Astfel, TNF şi IL-1 ar fi moleculele fazei acute, secretate de macrofagele alveolare şi monocitele din sîngele periferic, în timp ce IL-6 şi IL-8 intervin mai tîrziu, secretate de celule endoteliale şi fibroblaşti, secundar stimulării prin TNF sau IL-1.

PGDF stimulează multiplicarea celulelor mezenchimale şi TGF-beta acţionează asupra migrării fibroblaştilor, astfel încît pot fi considerate ca implicate în faza tardivă, de reconstrucţie, a parenchimului pulmonar.

Pentru demonstrarea acestor ipoteze fiziopatologice, s-a încercat inocularea de TNF la animal pentru reproducerea clinică şi morfologică a ARDS şi s-a stabilit o corelaţie între gradul de afectare pulmonară şi concentraţia TNF şi IL-1 în plasmă şi lichidul de lavaj bronhoalveolar al bolnavilor cu ARDS. Mai mult, Miller (1992) sugerează că valoarea concentraţiei IL-8 în lichidul de lavaj ar putea constitui un factor prognostic.

Cercetările pe animale au mai permis descoperirea de inhibitori naturali ai diverselor citokine (anatagonistul receptorului pentru IL-1 sau al proteinelor circulante care fixează TNF). La om s-a început utilizarea de anticorpi monoclonali anticitokine şi se aşteaptă cu speranţă rezultatele clinice.

AIDA ROTARU

Scanned with OKEN Scanner

Particularități ale infecțiilor bacteriene respiratorii la bolnavi cu imunodeficite umorale

VL. DOBRE*

Se prezintă 8 bolnavi cu forme diverse de infecții bacteriene respiratorii (bronșiectazii, pleuro-pneumonii, tuberculoză) la care s-au evidențiat deficite imune umorale: 2 disgamaglobulinemii cu absența IgA, 3 hipogamaglobulinemii cu deficit de IgG și absența IgA și IgM, 2 hipogamaglobulinemii cu deficit de IgG și IgM și absența IgA și deficit de IgM. Se insistă asupra indicațiilor cercetării titrului anticorpilor, la cele cunoscute adăugîndu-se hipoproteinemia exsudatelor pleurale. Tratamentul corect antibiotic, la care se adaugă cel de subnutriție, s-au dovedit eficace.

Cuvinte cheie: *imunodeficiențe, infecții respiratorii*

On présente 8 malades ayant de diverses formes d'infections respiratoires bactériennes (bronchiectasie, pleuropneumonie, tuberculose) chez lesquels on a mis en évidence des déficits de l'immunité humorale: 2 dysgammaglobulinémies avec absence de l'IgA, 3 hypogammaglobulinémies avec déficit de IgG et absence de l'IgA et IgM, 2 hypogammaglobulinémies avec déficit de IgG et IgM et absence de l'IgA et 1 hypogammaglobulinémie avec absence de l'IgA et déficit de IgM. On insiste sur les indications de la recherche des titres des anticorps, en ajoutant la hypoprotéinémie des exsudats pleuraux à celles déja connues. La chimiothérapie appliquée correctement, à laquelle on a ajouté le traitement de substitution, s'est avérée efficace.

Mots-clés: *immunodéficits, infections respiratoires*

The paper deals with 8 cases of different forms of bacterial respiratory infections (bronchiectasis, pleuropneumonia, tuberculosis), in which humoral immune deficits were noted: 2 dysgammaglobulinemia with IgA absence, 3 hypogammaglobulinemia with IgG deficit as well as IgA and IgM absence, 2 hypogammaglobulinemia with IgG and IgM deficit and IgA absence, and 1 hypogammaglobulinemia with IgA absence and IgM deficit. Stress is laid on the indications given by the antibody titer research, the pleural exudate hypoproteinemia being also added to those already known. A correct chemotherapy associated with the substitution treatment proved to by efficient.

Key-words: *immunodeficits, respiratory infections*

Cercetările ultimelor decenii au aprofundat modul în care sistemul imun recunoaște entitățile străine, declanșînd procese specifice care au ca finalitate intervenția imunologică. Imunologia, determinînd apariția unor puncte de vedere noi în pneumologie, alături de celelalte metode cunoscute, a permis progrese în evaluarea prognosticului unor boli și a efectelor terapeutice (Bergmann, 1976). Sinteza anticorpilor gamaglobulinici (denumiți imunoglobuline de Hitzig, în 1957) este asigurată de descendenții limfocitelor B. La om există 5 clase de imunoglobuline (Ig), cu structură și funcții proprii, avînd comune două caractere: capacitatea de a recunoaște antigenul (specificitatea) și aportul la eliminarea lui (endocitarea) (Bournich, 1990). În tabelul I sînt redate proprietățile biologice ale principalelor clase de Ig.

Sistemul Ig se maturizează treptat, în contact cu "lumea de antigene" în care trăim. Este necesar să ne gîndim la o carență de anticorpi mai ales în sindroamele infecțioase repetate (Frei, 1969; Grillar și colab., 1969; Bergmann, 1976), chiar dacă tabloul electroforetic al gamaglobulinelor este normal sau arată o creștere a acestora (Robin, 1976). Devine astfel explicabil faptul că, în literatura de specialitate, nu am găsit referințe cu privire la frecvența acestor sindroame, diagnosticul lor avînd un caracter mai mult sau mai puțin fortuit.

Prezentarea cazurilor

În tabelul II, fiind prezentate sinoptic tabourile clinico-imunologice ale cazurilor, devine posibilă sublinierea particularităților.

Obs.1 — (F.O./1977) M. Vasile (1921), pensionar minier, căsătorit. A mai fost internat de 5 ori în secția noastră, pentru sindroame infecțioase respiratorii, explorarea radiobronhografică depistînd dilatații bronșice sac-

*Spitalul de pneumoftiziologie — Baia Mare

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I: Moleculele ce recunosc antigenul (Bournich, 1990)

Caracteristici majore	IgG — cea mai abundentă în lichidele corpului, mai ales extravasculare; neutralizează microorganisme şi toxine	IgA — majoră în secreţiile sero-mucoase; asigură protecţia suprafeţelor externe ale corpului	IgM — Agent aglutinant foarte eficace; produs timpuriu al răspunsului imunitar bacterian	IgD — Ig prezentă pe suprafaţa limfocitelor
Fixarea complementului				
- calea clasică	++	-	+++	-
- calea alternativă	- - -	±	- - -	-
Transversează placenta	+	-	- - -	-
Fixare pe mastocite şi bazofile	- - -	-	- - -	-
Fixarea pe macrofage şi polimorfonucleare	+	+/-	- - -	-

ciforme şi ampulare şi un sistem chistic localizat în lobul inferior stîng, sugerînd o sechestraţie intrapulmonară de tip Pryce (fig.1). La internare prezintă un sindrom bronşitic cu bronhoree abundentă şi semnele clinic- electrocardiografice ale unui cord pulmonar cronic decompensat.

Tratamentul cu antimicrobiene cu spectrul larg, la care s-au adăugat cele simptomatic, patogenic şi de substituţie cu imunoglobulină umană standard (GUS), a ameliorat mult starea bolnavului. Disgamaglobulinemie cu deficit total de IgA, sechestraţie intrapulmonară de tip pryce, bronşiectazii ale lobului inferior stîng suprainfectate şi cord pulmonar cronic decompensat.

Obs.2 — (F.O./1983) D.Carol (1949), negustor ambulant, ţigan, căsătorit. Mama a fost bolnavă de tuberculoză. In copilărie, un sindrom edematos al gambelor de etiologie neprecizată. A mai fost internat de 9 ori în secţia noastră, depistîndu-se o dilataţie limitată ampulară a segmentarei externe a lingulei (fig.2). La ultima internare prezintă simptomatologia clinic-radiologică a unei pneumonii bacteriene a segmentului dorsal mediu stîng. Tratamentul cu Kanamicină, simptomatice şi GUS, a dus la resorbţia focarului congestiv pulmonar. Diagnostic: hipogamaglobulinemie disociată gravă cu deficit major de IgG şi total de IgA şi IgM, bronşiectazie sacciformă izolată în lobul inferior şi pneumonie a segmentului dorsal mediu stîng.

Obs.3 — (F.O./1985) M.Ianos (M.Ianos (1955), lucrător comercial, căsătorit. In copilărie, numeroase pneumopatii infecţioase. La internare, prezintă simptomatologia radioclinică şi de laborator a unei tuberculoze pulmonare active cu focare nodular-cazeoase bilaterale şi o cavernă cu diametru de 6/8 cm localizată în lobul inferior al plămînului stîng (fig.3).

Nefiind din teritoriul nostru, a părăsit secţia şi a decedat după 4 ani cu tuberculoză pulmonară policavitară extinsă bilaterală. Nu a făcut tratament cu GUS. Diagnostic: hipogamaglobulinemie severă disociată cu deficit major de IgG şi IgM şi total de IgA, cu tuberculoză pulmonară secundară evolutivă cazeoasă extinsă, bilaterală, cavitară dreaptă.

Obs. 4 — (F.O./1986) T.Atila (1970), elev. In copilărie, foarte numeroase pneumopatii infecţioase. La 9 ani, după ce se evidenţiază bronşiectazii bilaterale, predominant în stînga, se practică o lobectomie inferioară stîngă. La internare, prezintă simptomatologia clinic-radiologică a unei bronşite purulente severe şi emfizem bazal compensator stîng. La examenul clinic, frapează deficitul sever staturalponderal (146 cm/34 kg), buzele şi extremităţile cianotice. Tratamentul cu penicilină, simptomatice şi GUS determină o evoluţie favorabilă. Diagnostic: hipogamaglobulinemie severă cu deficit major de IgG şi total de IgA şi IgM, bronşiectazii bilaterale suprainfectate.

Obs. 5. (F.O./1988) B.Viorel (1964), zugrav, necăsătorit. In antecedente, pe lîngă infecţii repetate ale căilor respiratorii, se semnalează şi frecvente episoade diareice. De constituţie astenică deosebit de marcată (184 cm/58 kg), cu o hipoplazie a sinusurilor feţei, se internează pentru un sindrom bronşitic cu bronhoree purulentă. Tratamentul antibiotic a fost instituit atît general, cu eritromicină, cît şi prin aerosoli, cu kanamicină. De asemenea , GUS s-a administrat parenteral, dar şi în aerosoli, fără să se consemneze reacţii adverse la acest tratament. Diagnostic: hipogamaglobulinemie disociată cu deficit de IgM şi absenţa IgA şi bronşită cronică acutizată.

Obs. 6 — (F.O./1988) H.Ioan (1944), pensionar, căsătorit. Tatăl a suferit de bronşiectazie. De la 18-20 de ani a prezentat numeroase episoade bronşitice, fiind internat şi într-o clinică universitară, unde s-au pus în evidenţă bronşiectazii ampulare interioare bilaterale. La internare, se constată un sindrom bronşitic cu bronhoree purulentă şi semnele unui cord pulmonar cronic decompensat. S-a administrat tetraciclină pe cale generală şi kanamicină în aerosoli, iar substitutiv, GUS atît parenteral, cît în aerosoli, fără reacţii adverse. Insuficienţa cardiacă a fost tratată patogenic. Evoluţia a fost favorabilă. Diagnostic: disgamaglobulinemie cu deficit disociat de IgA şi bronşiectazii

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II: Situația sinoptică privind tabloul clinic-imunologic al cazurilor prezentate

Obs. nr.	Prot. tot. ser.	Albumine (%)	Electroforeza Fract. glob. α_1	α_2	β	γ	Imunoglobuline (UI/ml) IgG	IgA	IgM	IDR 2 u PPD	G. patogeni identificați	VSH la 1h	Leucogramă (%) GN	B	I	Li	M
1	67	46	3	13	8	30	250	—	435	8	Floră mixtă nehemolitică	36	74	0	4	20	2
2	60	58	6	18	10	8	62	—	-	0	Idem	62	76	0	1	19	4
3	52	60	6	20	11	3	68	—	22	0	B.Koch	94	88	0	0	10	2
4	56	61	7	16	14	2	23	—	-	4	Floră mixtă hemolitică	46	76	0	1	19	0
5	82	57	6	13	12	7	200	—	60	14	Idem	28	67	1	3	25	4
6	82	58	4	7	16	15	300	—	120	12	Idem	30	70	0	2	26	2
7	56	65	4	16	11	4	25	—	-	0	Idem	56	75	0	4	18	3
8	78	60	5	16	11	8	60	—	90	0	Pneumococ	96	78	0	1	15	6

Figura 1: Obs. 1: Dilatații bronșice sacciforme și ampulare în lobul inferior stîng (bronhografie).

Figura 2: Obs. 2: Dilatație limitată, izolată, ampulară, a bronșiei externe a lingulei (radiobronhografie țintită).

bilaterale suprainfectate; pulmonar cronic decompensat.

Obs. 7 — (F.O./1990) P. Mircea (1957), electrician, căsătorit. In copilărie, infecții respiratorii repetate. La internare, se constată semnele clinic-radiologice ale unui sindrom pleural stîng, de interpunere lichidiană, instalat brusc, cu pleurodinie, febră etc. La puncția pleurală, lichid galben-opalescent, tulbure, cu 2,6 g 300/mmc, iar în sediment reacție granulocitară. Bacteriologic, lichidul a fost steril. După evacuarea lichidului, radiologic se observă o discretă condensare a segmentului bazal stîng. Vindecarea a survenit după tratamentul cu ampicilină și GUS. Diagnostic: hipogamaglobulinemie gravă cu deficit de IgM și absența IgA și IgM, pleurezie parapneumonică stîngă.

Obs. 8 — (F.O./1991) P. Pălăguță (1943), muncitoare textilistă, căsătorită, avînd o fetiță de 11 ani, sănătoasă. A mai fost internată de două ori pentru episoade bronșitice. Se internează prezentînd simptomatologia clinic-radiologică a unei interpuneri lichidiene pleurale drepte, cu alterarea stării generale, febră, pleurodinie instalată brusc. La toracenteză, lichid sero-citrin, ușor tulbure, cu 1,3 g/100

Scanned with OKEN Scanner

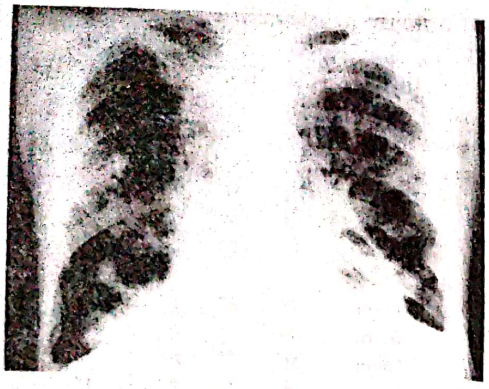


Figura 3: Obs. 3: Numeroase focare nodulare, confluente și izolate pe ambele arii pulmonare și imagine cavitară cu diametrul de 5/8 cm la baza stîngă (radiografie postero-anterioară).

ml proteine, 70 mg glucoză, H 500/mmc micropurulență și pneumococi sensibili la penicilină. . După evacuarea lichidului, se observă radiologic opacitatea lobului mediu. Tratamentul cu penicilină și GUS a determinat vindecarea bolnavei. Diagnostic: hipogamaglobulinemie cu deficit de IgG și IgM și absența IgA și pleuro-pneumonie dreaptă.

Discuții

Deficitele imune se definesc ca leziuni ale unor bariere de apărare morfologice și funcționale, ce înlesnesc acțiunea unor agenți infecțioși (cu mențiune specială privind metaplazia epidermoidă a mucoasei, interferonul și lactoferina) (Moraru, 1986).

Accesul mai ușor la investigațiile imunologice a determinat și solicitări abuzive ale acestor determinări (Metzer, 1982). La indicațiile deja amintite ale testelor uzuale clinic- imunologice, am mai adăuga existența unui fals transsudat în contextul unui sindrom infecțios pulmonar (lichid pleural hipoproteic, cu reacție granulocitară). Clasificările propuse în trecut (OMS, Frei și colab., 1969; și Grabar citați de Vidal și colab., 1969, Pernod și Kermarec, 1969) au fost limitate prin incompleta cunoaștere a proceselor imune de la acea dată. Teoretic, sînt posibile 6 combinații, expresii ale disgamaglobulinemiei, întîlnindu-se însă mai frecvent: scăderea IgG și a IgA cu IgM normale (tip I) și IgG și IgA normale, cu scăderea IgM (tip II), la care se adugă sindromul Gideon- Scheidigger (lipsa IgA și IgM). Noi am întîlnit: hipogamaglobulinemii grave cu absența IgA și IgM și reducerea IgA și IgM și reducerea IgA sub 100 u.i./ml (obs.2 și 3); disgamaglobulinemii cu absența IgA și deficit major de IgG și IgM (obs.5, 6 și 8); sindroame imunoprive complexe cu hipogamaglobulinemii grave și deficit asociat al imunității celulare (obs.3 și 7) și disgamaglobulinemie cu absența IgA și titru normal al gamaglobulinelor (obs.1).

Referindu-ne la literatura cercetată, se consideră rarități: existența unui exsudat pleural (obs. 7 și 8) și infecția micobacteriană (obs. 3) (Vidal și colab., 1969). Caracterul ereditar al sindromului imunopriv considerat de asemenea rar (Pernod și Karmarec, 1969), ar putea fi pus în discuție în obs. 8, la care unul din părinți a suferit de bronșiectazii. Caracterul congenital de Bruton (citat de Moraru, 1986), legat de cromosomul X se poate susține la obs. 1 (malformația pulmonară). Bronșiectaziile sînt asociate frecvent sindroamelor imunoprive (Migueres și Armenaud, 1969; Bergmann, 1975). Dacă modificările morfologice bronșice sînt frecvente la bolnavii cu disfuncții imune, inversul este mai puțin valabil. Noi am observat bronșiectazii la cazurile 2 și 3. Numai la obs. 3 (bK) și 8 (pneumococ) au putut fi incriminați agenți patogeni în etiologie, ceea ce corespunde și altor observații din literatură. Tratamentul antibiotic, corect condus, conform antibiogramelor, se relevă de obicei eficace.

Pentru corectarea deficitului imun se poate administra:

1. Imunoglobuline polivalente umane pentru administrare intravenoasă. Nu am avut la dispoziție asemenea preparate.

2. Perfuzia de plasmă umană, recomandată de Charpin (1971) a fost utilizată ca terapie de "depanare" în obs. 7.

3. În mod obișnuit se administrează preparate de gamaglobulină umană "standard" (GUS), introduse în practică de Bruton în 1959 (Barandun, 1977). Aceste preparate conținînd aproape în întregime IgG, pot apărea anticorpi anti-IgG, cu riscul declanșării unor reacții alergice. Desensibilizarea este posibilă. Dozarea este empirică, noi adoptînd-o pe cea recomandată de Charpin (1971) și de Grilat și colab. (1969): o soluție 16ml/kg corp la 3 săptămîni. Bazați pe studiile lui Wirdbitzky (1985), Bergmann (1976) și Vidai și colab. (1971), privind concentrațiile reduse de Ig în secrețiile respiratorii, în anumite cazuri de bronșite repetate, am inițiat cure de aerosoli cu GUS, o ședință pe zi timp de 10 zile în sezonul rece, (obs.5 și 6). Nu avem încă rezultate suficiente privind această metodă de tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Concluzii

1. Cercetarea statusului imunologic prin metodele de care dispunem se dovedește uneori relevantă, la bolnavi cu infecții respiratorii repetate, canaliculare și/sau parenchimatoase. De asemenea, constatarea unui exsudat pleural hipoproteic evoluînd în cadrul unui proces infecțios pulmonar impune efectuarea unei electroforeze standard și a imunoelectroforezei.

2. Este necesară dozarea gamaglobulinelor și a subclaselor de Ig și la bolnavii cu bronșiectazii, mai ales cînd sînt asociate cu deficite constituționale.

3. Evoluția nefavorabilă a unei tuberculoze pulmonare cu IDR la PPD negativă poate pune de asemenea problema coexistenței unui sindrom imunopriv complex.

4. Tratamentul antibiotic corect, la care s-a adăugat terapia substitutivă cu gamaglobulină, s-a dovedit eficace. Experiența noastră privind administrarea și în aerosoli a acestor preparate este încă prea redusă pentru a putea trage concluzii definitive.

ROLUL LEUCOTRIENELOR ÎN ASTM—INTERESUL INHIBĂRII LOR

F.Perrin (Lyon), Méd Hyg 1992; 50: 758–761

Leucotrienele (LT), lipide derivate din acidul arahidonic sub acțiunea 5 lipo-oxigenazei, includ SRS-A ("slow-reacting substance of anaphylaxis"), care, după cum s-a demonstrat ulterior, este un amestec de leucotriene: LTC4, LTD4 și LTE4. Inactivarea extracelulară a LT este diferită: LTA4 poate fi fie convertită enzimatic în LTB4, fie conjugată cu glutation, rezultînd LTC4. Aceasta poate fi metabolizată în LTE4. LTB4 este inactivată selectiv de neutrofile; inactivarea LTC4, LTD4 și LTE4 implică atît neutrofile, cît și eozinofile.

Încă de la descoperirea sa, SRS-A provoca o contracție a mușchilor netezi bronșici, mai puternică și mult mai prelungită decît cea a altor bronhoconstrictoare de tipul histaminei. LT sînt eliberate din celulele căilor aeriene ca răspuns la o stimulare alergenică. Acțiunea lor asupra mușchiului neted bronșic se însoțește de creșterea permeabilității capilare și de o hipersecreție de mucus.

În prezent, acțiunea LTC4, LTD4 și LTE4 a putut fi studiată experimental și la om. LTC4 și LTD4 sînt bronhoconstrictori puternici atît la normali, cît și la astmatici; ele sînt de aproximativ 10000 de ori mai puternice decît metacolina, avînd o durată de acțiune mai lungă decît histamina. Aceste LT pot fi mediatori importanți ai răspunsului precoce și/sau tardiv la alergeni.

Mai mulți autori au subliniat un fapt destul de surprinzător: hiperreactivitatea bronșică a astmaticilor este mai puțin marcată pentru LT decît pentru alte bronhoconstrictoare, cum ar fi histamina sau metacolina.

Se pare că LT dețin un rol și în geneza hiperreactivității bronșice specifice. S-a demonstrat, la cîine, că stimularea celulelor epiteliale ale traheei de către o sare a acidului arahidonic antrenează eliberarea de LTB4, al cărei efect chemotactic pentru neutrofile este cunoscut, cu dezvoltarea secundară a unei hiperreactivități bronșice.

S-a evidențiat și la subiecți normali că inhalarea prealabilă de LTD4 crește reactivitatea bronșică la metacolină, efect ce durează mai multe zile. Inhibarea sintezei LT se poate face: fie direct, prin inactivarea enzimei 5-lipo-oxigenaza, ceea ce suprimă nu numai producerea LTC4, LTD4 și LTE4 bronhoconstrictoare, dar și a LTB4 mediator al inflamației și al hiperreactivității bronșice; fie prin antagonizarea receptorilor LT.

Dintre substanțele care inactivează 5-lipo-oxigenaza, numai două — ZILEUTON și AA-861—au atins stadiul de teste clinice la om. Un antagonism selectiv al receptorilor LT a fost recent pus la punct și pare promițător. Este activ pe cale orală și a făcut deja obiectul testării clinice la om. Nu are prin el însuși efect bronhodilatator, dar inhibă considerabil răspunsul precoce la un test de provocare efectuat cu un alergen la care pacienții sînt sensibili.

O altă substanță, MK-571 s-a dovedit că este un antagonist puternic și specific pentru receptorii LTD4. După un test de provocare, ea este eficace atît împotriva răspunsului precoce, cît și al celui tardiv. MK-571 protejează și în astmul de efort. Faptul că acest nou produs este eficace în ambele tipuri de bronhospasm, destul de diferite, sugerează că LTD4 este un mediator final comun, care duce la obstrucție bronșică la astmatici.

Se pare că LTD4 ar fi responsabilă în parte de obstrucția cronică stabilă, persistentă între crize. Inhibarea LTD4 are o importanță capitală, ceea ce justifică eforturile deosebite întreprinse în acest domeniu.

EMILIA ANDREI

Scanned with OKEN Scanner

ALVEOLITA LIMFOCITARĂ ÎN STADIILE PRECOCE ALE INFECȚIEI CU HIV; CORELAȚII CU FACTORII BIOLOGICI DE PROGNOSTIC

L.Quint, J.M.Guillon, B.Antran, A.Parrot, M.Denis, P.Debré, C.M.Mayaud, G.M.Akoun
Laboratoire d'imunologie cellulaire et tissulaire
Bt.Cervi Group Hospitalier Pitié-Salpetrière Paris
Centre de Pneumologie et de Réanimation Respiratoire Tenon-Paris
Revue de maladies respiratoires 1992—tome 9 nr.2, p.155

S-a făcut un studiu prospectiv la 32 de bolnavi infectați cu HIV, asimptomatici, stadiile II-III, în clasificarea CDC, prin lavaj bronhoalveolar, depistînd alveolita limfocitară pulmonară; au fost determinate frecvența, natura și capacitatea prognostică. O proporție de 65,5 % din bolnavi aveau o alveolită limfocitară în general constituită din limfocite CD8 și absența de infecții oportuniste sau de tumori bronhopulmonare. Au fost puse în evidență 2 subpopulații CD8 + alveolare la titruri semnificative:

- o subpopulație CD8 + D44 +, care s-a demonstrat că posedă o activitate citotoxică în particular specifică pentru HIV și
- o subpopulație CD8 + CD57 +, care s-a demonstrat că este capabilă in vitro să inhibe faza efectoare a activității citotoxice a celulelor CD8 + D44 + alveolare specifice.

La acești bolnavi apariția alveolitei va fi corelată cu factorii de prognostic obișnuiți ai infecției cu HIV măsurați simultan în lichidul de lavaj bronhoalveolar (titru de limfocite CD4 + beta- 2-microglobuline, antigen p24) și simultan.

Titrul de limfocite CD4+ peste 400/mm cubi și beta-2-microglobuline sub 3 mg/l, confirmă stadiul puțin evoluat al infecției cu HIV la acești pacienți asimptomatici. Prezența alveolitei limfocitare nu semnifică evolutivitatea bolii.

În concluzie, studiul confirmă frecvența importantă a alveolitei limfocitare asimptomatice în stadiile II-III în clasificația CDC, relativa heterogenitate a limfocitelor CD8 + responsabile de această alveolită și aparenta lipsă de legătură a acestei alveolite cu gradul de evolutivitate a bolii.

ILEANA ROHAN

FUNDAȚIA DR. VALERIU STINGHE

În anul 1990, la scurt timp după Revoluție, din dorința de a veni în sprijinul medicinei românești, a fost înființată "Fundația Dr. Valeriu Stinghe pentru boli pulmonare" cu sediul la Geneva—Elveția.

Inițiatorul și susținătorul acestei fundații este dr. Răzvan Stinghe, distins elev al Institutului de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" din București, stabilit în prezent la Geneva, fiul doctorului Valeriu Stinghe din Brașov, remarcabil specialist pneumoftiziolog din generația anterioară.

În cadrul Fundației a fost instituită o bursă anuală de 4 săptămîni menită să dea posibilitate tinerilor pneumoftiziologi (sub 40 ani) formați deja în specialitate și buni cunoscători ai limbii franceze, să facă un stagiu de reactualizare a cunoștințelor în diversele domenii ale pneumoftiziologiei, la

Spitalul cantonal universitar din Geneva, sub conducerea unor eminenți specialiști ca Prof. Junod, prof. Rochat, ș.a. Selecționarea bursierilor se face, conform statutului Fundației, de către Consiliul științific al Institutului de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" (prin vot secret), dintre candidații care îndeplinesc condițiile menționate, propuși de diversele unități de pneumoftiziologie.

De bursa Dr. Stinghe au beneficiat deja cu succes în ultimii 3 ani doctorii Marta Delia (pe tema SIDA și tuberculoza), Marica Costel (pe teme de imunologie celulară în pneumologie) și Rohan Ileana (pe tema micobacteriozelor), și se află în pregătire un al 4-lea medic pentru anul 1993. Ținem să exprimăm încă o dată și sub această formă sincerele noastre mulțumiri doctorului Răzvan Stinghe, Președintele "Fundației Dr. Valeriu Stinghe" pentru ajutorul real acordat tinerilor valoroși specialiști în pneumoftiziologie din țara noastră.

C. ANASTASATU

Scanned with OKEN Scanner

Determinări pulmonare în cadrul sclerodermiei

EMILIA TABACU*, ST.DUȚU†, P.STOICESCU‡

Sînt prezentate 3 cazuri de sclerodermie, afecțiune încadrată în colagenozele majore, cu determinările pulmonare obiectivate clinic, radiologic, funcțional și histopatologic, de tipul fibrozei interstițiale difuze. Este semnalată la un singur caz, asocierea cancerului bronhopulmonar.

Cuvinte cheie: *sclerodermie, colagenoză majoră, fibroză interstițială difuză*

On présente 3 cas de sclérodermie, affection encadreé dans les collagénoses majeures, avec des déterminations pulmonaires mises en évidence par des méthodes cliniques, radiologiques, fonctionnelles et histopathologiques, du type de fibrose interstitielle diffuse. On signale l'association du cancer bronchopulmonaire dans un seul cas.

Mots-clés: *sclérodermie, collagénose majeure, fibrose interstitielle diffuse*

The paper deals with 3 cases of sclerodermia with pulmonary determinations detected by clinical, radiological, functional and histopathological means, of difusse interstitial fibrosis type. The association with bronchopulmonary cancer is pointed out in one case only.

Key-words: *sclerodermia, major collagenosis, diffuse interstitial fibrosis*

Sclerodermia sau scleroza sistemică progresivă, cum este numită în literatura anglosaxonă, a fost descrisă încă din 1754 de Guzzio, dar cunoscută mai bine după descrierea leziunilor viscerale de către Stevan (1988) și Klemperer (1942), care încadrează afecțiunea în grupul colagenozelor majore (1). Sclerodermia este o boală de colagen de etiologie necunoscută, cu evoluție lent progresivă, care, din punct de vedere anatomopatologic, se caracterizează prin umflarea și proliferarea anormală a fibrelor de colagen, urmată de condensarea într-o masă comună, la care se adaugă discrete stări inflamatorii (1,2,3). Fiind o dezordine generalizată a țesutului conjunctiv, sclerodermia se poate asocia cu alte afecțiuni sistemice, cum ar fi dermatomiozita, lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren (4).

Din punct de vedere clinic sclerodermia se caracterizează prin îndurarea și scleroza tegumentului (5), scleroze musculare, ale țesuturilor periarticulare și ale tendoanelor, precum și prin leziuni viscerale localizate în special în tractul digestiv (esofag în "baghetă de sticlă"), plămînilor, rinichilor și inimii (3,4,6). La 95 % din bolnavii cu sclerodermie apar și fenomene Raynauad.

Manifestările pulmonare (7,8,9) apar cu o frecvență ridicată, cuprinsă între 50 și 90 %, putînd servi în toate etapele de dezvoltare ale bolii (10), urmînd cronologic după atingerile cutanate, uneori fiind chiar anterioare acestora. Ne referim aici la cazurile cu hipertensiune arterială pulmonară criptogenetică, care, înainte de a fi incluse în grupa hipertensiunilor arteriale pulmonare primitive, trebuie investigate și în sensul unei eventuale sclerodermii (11). Aceste manifestări sînt reprezentate în special de fibroze interstițiale difuze, obstrucții vasculare, neoplazii (în special carcinomul bronșioloalveolar), (7,8,11), afectări pleurale (pentru unii autori excepționale (10), pentru alții (11) destul de frecvente ,mergînd de la o îngroșare minimă a pleurei în zona bazală, pînă la pleurezii în cantitate redusă). Fibroza interstițială și obstrucția vasculară sînt leziunile pulmonare majore în cursul sclerodermiei (1,11).

Simptomatologia determinărilor pulmonare este consecința fibrozei interstițiale difuze : dispnee de efort variabilă, uneori foarte marcată, progresivă, tuse seacă, dureri toracice și uneori hemoptizii (1,5,7,11), ajungîndu-se pînă la insuficiență pulmonară respiratorie și cord pulmonar cronic (8).

Din punct de vedere funcțional sclerodermia se caracterizează printr-un sindrom de rigiditate pulmonară, cu spații alveolare blocate în inspirație, sindrom obstructiv distal și hipoxemie arterială (1,5,7,12,13).

Examenul radiologic este semnificativ în 25 % din cazuri, caracteristică pentru sclerodermie fiind apariția unui desen interstițial reticulonodular, predominant bazal, aspecte polichistice, dînd imaginea de fa-

*Spitalul de Boli Pulmonare Breaza
†Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" — București
‡Clinica de Pneumologie — U.M.F. București

gure de miere ("honeycomb"), imagini tumorale, procese de condensare, pleurezii sau pneumonii de aspirație prin reflux esofagian secundar afectării esofagului (7,9,12,13,14).

Anomaliile serologice și imunologice din cursul sclerodermiei nu sînt patognomonice. Astfel, în 50 % din cazuri întîlnim anticorpi antinucleari, în 33 % din cazuri factor reumatoid prezent, iar în majoritatea cazurilor complementul este normal (1,3,6). Prognosticul este totdeauna rezervat,fiind mai nefavorabil cînd există semne clinice de interesare cardiacă, pulmonară sau renală în momentul depistării bolii și este foarte sever la bolnavii care au interesare renală cu hipertensiune arterială malignă. Boala se pare că evoluează mai rapid la bolnavii de sex masculin în vîrstă de peste 50 de ani (1).

I. Observații clinice

Prezentăm în continuare trei observații clinice de sclerodermie care aveau determinări pulmonare. Aceste cazuri au fost alese dintre bolnavii internați în Clinica de pneumologie a Institutului de Pneumoftiziologie "M. Nasta" București.

Observația 1: Bolnava N.V., în vîrstă de 42 de ani, diagnosticată cu sclerodermie în urmă cu 17 ani pe baza manifestărilor cutanate, s-a internat în ianuarie 1975 în Clinica de pneumologie, pentru tuse iritativă, la care, în ultimul timp, se adăugase o expectorație seromucoasă minimă și dispnee la eforturi mici. Examenul clinic obiectiv a pus în evidență un facies inexpresiv, imobil, cu fante palpebrale tracționate de tegumentul fibrozat din jur, fanta bucală rigidă, care nu se închide complèt, buze subțiri, palide, piele netedă, lucioasă, rece, aderentă la planurile profunde, cianoza extremităților, venectazii pe pometi, ulcerații cronice la falangele distale ale mîinilor, rămase după eliminarea de spiculi calcari, degetele mîinilor imobilizate în poziții de flexie intermediară, unghii friabile, opace, gălbui, deglutiție dificilă, permițînd înghițirea numai a alimentelor semisolide.

Radiografia pulmonară (fig.1) a pus în evidență un desen reticulonodular accentuat către baze, diafragme ridicate bilateral.

Explorarea funcțională respiratorie a arătat prezența unui sindrom restrictiv sever, cu imobilizarea spațiului alveolar în poziție inspiratorie. Nu s-a putut face determinarea complianței statice datorită modificărilor esofagiene. Gazometria a fost normală. Scintigrama pulmonară (fig.2) a arătat un deficit minim de perfuzie în regiunea apexiană bilateral, abolirea perfuziei la baza plămînului stîng, mai evidentă în incidență anterioară, datorită foarte probabil obliterării vasculare. Pe ECG — tahicardie sinusală. Restul probelor biologice au fost în limite normale. Corobo-rarea datelor anamnestice, clinicoradiologice și funcționale au permis susținerea diagnosticului de: " Sclerodermie cu manifestări respiratorii, cutanate și digestive".

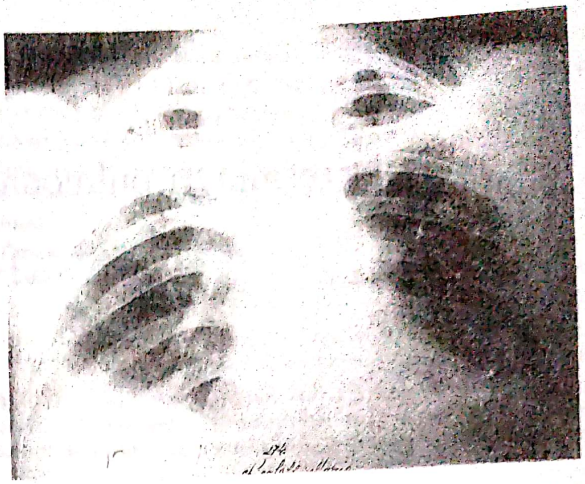


Figura 1: Radiografia pulmonară — observația clinică nr.1.

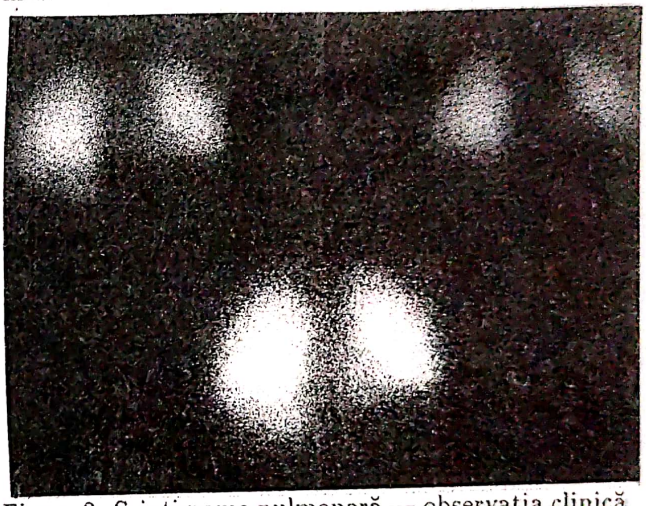


Figura 2: Scintigrama pulmonară — observația clinică nr.1.

Observația 2: Bolnava C.E., în vîrstă de 66 de ani, s-a internat în Clinica de pneumologie în martie 1980, acuzînd dispnee la eforturi mici, tuse cu expectorație mucoasă, dureri toracice vagi, algii precordiale, fenomene apărute în urmă cu 2 ani și accentuate în ultima vreme. Din antecedentele personale am reținut sclerodermia diagnosticată histopatologic în urmă cu 12 ani, HTA și CIC de aproximativ 3 ani.

Examenul clinic a arătat: modificări cutanate caracteristice la față și extremități (sclerodactilie, "facies de icoană bizantină"), zgomote cardiace, tahicardie cu numeroase extrasistole, TA = 210/80 mm Hg și tulburări de deglutiție. Radiografia pulmonară (fig.3) a arătat opacități reticulonodulare extinse bilateral, imagini areolare bilaterale, cu aspect de "fagure de miere", aplatizarea diafragmului drept, opacifierea sinusului costodiafragmatic stîng.

Explorarea funcțională pulmonară a indicat un sindrom restrictiv sever, cu rigiditate pulmonară, diminuarea foarte accentuată a factorului de transfer gazos prin membrana alveolocapilară și hematoza normală în repaus. Examenul

Scanned with OKEN Scanner

gure de miere ("honeycomb"), imagini tumorale, procese de condensare, pleurezii sau pneumonii de aspirație prin reflux esofagian secundar afectării esofagului (7,9,12,13,14).

Anomaliile serologice și imunologice din cursul sclerodermiei nu sînt patognomonice. Astfel, în 50 % din cazuri întîlnim anticorpi antinucleari, în 33 % din cazuri factor reumatoid prezent, iar în majoritatea cazurilor complementul este normal (1,3,6). Prognosticul este totdeauna rezervat,fiind mai nefavorabil cînd există semne clinice de interesare cardiacă, pulmonară sau renală în momentul depistării bolii și este foarte sever la bolnavii care au interesare renală cu hipertensiune arterială malignă. Boala se pare că evoluează mai rapid la bolnavii de sex masculin în vîrstă de peste 50 de ani (1).

I. Observații clinice

Prezentăm în continuare trei observații clinice de sclerodermie care aveau determinări pulmonare. Aceste cazuri au fost alese dintre bolnavii internați în Clinica de pneumologie a Institutului de Pneumoftiziologie "M. Nasta" București.

Observația 1: Bolnava N.V., în vîrstă de 42 de ani, diagnosticată cu sclerodermie în urmă cu 17 ani pe baza manifestărilor cutanate, s-a internat în ianuarie 1975 în Clinica de pneumologie, pentru tuse iritativă, la care, în ultimul timp, se adăugase o expectorație seromucoasă minimă și dispnee la eforturi mici. Examenul clinic obiectiv a pus în evidență un facies inexpresiv, imobil, cu fante palpebrale tracționate de tegumentul fibrozat din jur, fanta bucală rigidă, care nu se închide complèt, buze subțiri, palide, piele netedă, lucioasă, rece, aderentă la planurile profunde, cianoza extremităților, venectazii pe pomeți, ulcerații cronice la falangele distale ale mîinilor, rămase după eliminarea de spiculi calcari, degetele mîinilor imobilizate în poziții de flexie intermediară, unghii friabile, opace, gălbui, deglutiție dificilă, permițînd înghițirea numai a alimentelor semisolide.

Radiografia pulmonară (fig.1) a pus în evidență un desen reticulonodular accentuat către baze, diafragme ridicate bilateral.

Explorarea funcțională respiratorie a arătat prezența unui sindrom restrictiv sever, cu imobilizarea spațiului alveolar în poziție inspiratorie. Nu s-a putut face determinarea complianței statice datorită modificărilor esofagiene. Gazometria a fost normală. Scintigrama pulmonară (fig.2) a arătat un deficit minim de perfuzie în regiunea apexiană bilateral, abolirea perfuziei la baza plămînului stîng, mai evidentă în incidență anterioară, datorită foarte probabil obliterării vasculare. Pe ECG — tahicardie sinusală. Restul probelor biologice au fost în limite normale. Coroborarea datelor anamnestice, clinicoradiologice și funcționale au permis susținerea diagnosticului de: " Sclerodermie cu manifestări respiratorii, cutanate și digestive".

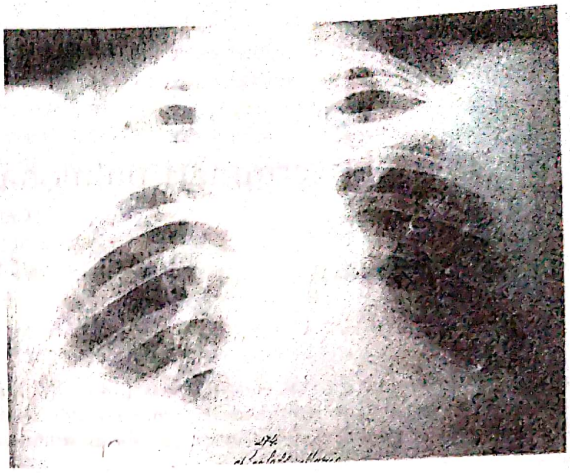


Figura 1: Radiografia pulmonară — observația clinică nr.1.

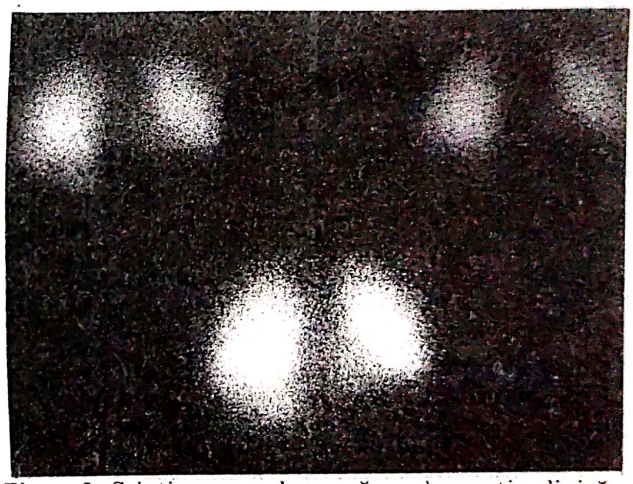


Figura 2: Scintigrama pulmonară — observația clinică nr.1.

Observația 2: Bolnava C.E., în vîrstă de 66 de ani, s-a internat în Clinica de pneumologie în martie 1980, acuzînd dispnee la eforturi mici, tuse cu expectorație mucoasă, dureri toracice vagi, algii precordiale, fenomene apărute în urmă cu 2 ani și accentuate în ultima vreme. Din antecedentele personale am reținut sclerodermia diagnosticată histopatologic în urmă cu 12 ani, HTA și CIC de aproximativ 3 ani.

Examenul clinic a arătat: modificări cutanate caracteristice la față și extremități (sclerodactilie, "facies de icoană bizantină"), zgomote cardiace, tahicardie cu numeroase extrasistole, TA = 210/80 mm Hg și tulburări de deglutiție. Radiografia pulmonară (fig.3) a arătat opacități reticulonodulare extinse bilateral, imagini areolare bilaterale, cu aspect de "fagure de miere", aplatizarea diafragmului drept, opacifierea sinusului costodiafragmatic stîng.

Explorarea funcțională pulmonară a indicat un sindrom restrictiv sever, cu rigiditate pulmonară, diminuarea foarte accentuată a factorului de transfer gazos prin membrana alveolocapilară și hematoza normală în repaus. Examenul

Scanned with OKEN Scanner

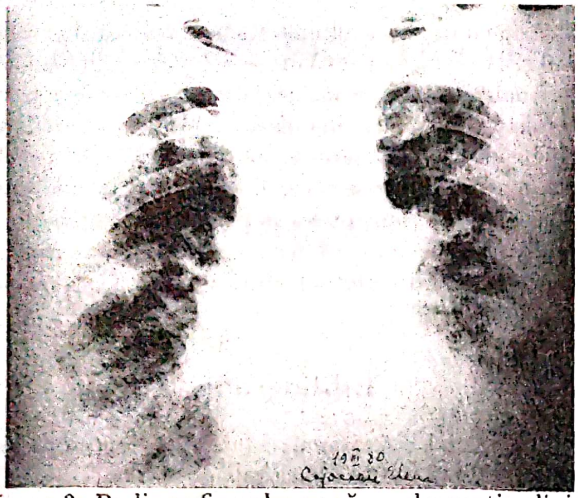


Figura 3: Radiografia pulmonară — observația clinică nr.2.

radiologic al esofagului (fig.4) arată dispariția reliefului caracteristic al mucoasei și absența chineticii.

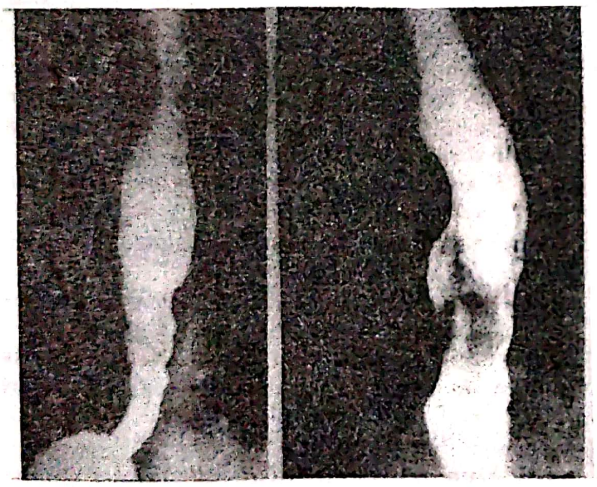


Figura 4: Radiografia esofagului — observația clinică nr.2.

Pe ECG — aritmie sinusală, extrasistole supraventriculare, hipertrofie ventriculară stîngă, tulburări de repolarizare. Dintre probele biologice numai proteinigrama se abătea de la normal, în sensul unei hiperglobulinemii. Pe baza datelor anamnestice, clinicoradiologice și paraclinice s-a pus diagnosticul de "Sclerodermie generalizată. Fibroză pulmonară sclerodermică. HTA st.II. Esofagită cronică sclerodermică".

Observația 3: Bolnavul C.C., în vîrstă de 67 ani, s-a internat în Clinica de pneumologie în luna iunie 1992, acuzînd dureri toracice difuze, în special în baze, de intensitate crescută, dispnee la eforturi din ce în ce mai mici, inapetență, scădere ponderală, astenie fizică marcată, fenomene apărute din ianuarie 1992 și accentuate în ultima lună.

Antecedentele personale patologice erau foarte bogate: sclerodermie, ce debutase în 1975 cu sindrom Raynaud, ulterior apărînd sclerodactilia și tulburările trofice cutanate, tot în 1975 CICD, în 1984 pneumopatie stîngă cu pleurezie parapneumonică, în 1986 septicemie cu germen neidentificat, cu punct de plecare cutanat și metastaze septice cutanate. Examenul clinic a pus în evidență un bolnav cu facies imobil, inexpresiv, cu tegument "pergamentat", întins, lucios, cu microstomie, cu steluțe vasculare generalizate, cu sclerodactilie și cianoza picioarelor.

Explorarea funcțională respiratorie a arătat un sindrom restrictiv foarte marcat, cu scăderea proporționlală a factorului de transfer gazos prin membrana alveolocapilară, sindrom obstructiv periferic moderat, fără tulburări de hematoză. Radiografia pulmonară (fig.5) arăta inegalitatea cîmpurilor pulmonare, îngustarea spațiilor intercostale în hemitoracele drept, accentuarea desenului interstițial pulmonar, aspect reticulonodular în 1/3 inferioară a plămînului stîng, o opacitate întinsă, neomogenă, de intensitate costală, ce ocupă 1/3 inferioară a plămînului drept și sinusul costodiafragmatic drept opacifiat.

Figura 5: Radiografia pulmonară — observația clinică nr.3.

Pe ECG-ritm sinusal, modificări de repolarizare ventriculară, ischemie subendocardică anterolaterală discretă. Radiografia esofagiană — esofag cu diametrul transversal lărgit, mucoasă subțiată, fără pliuri, tulburări de kinetică. Radiografia mîinilor (fig.6): modificări de poziție ale falangelor distale.

Bronhoscopia : aspecte normale. Frotiul obținut în urma punctiei transtoracice practicată în formațiunea tumorală din baza dreaptă a arătat celule alterate cu caracter de malignitate.

Examenul histopatologic din piesele de necropsie a pus în evidență prezența unui adenocarcinom pulmonar în LID cu metastaze ganglionare controlaterale, hepatice și suprarenale drepte. Restul probelor biologice normale.

Diagnosticul susținut prin coroborarea datelor anamnestice, clinicoradiologice, funcționale și histopatologice a fost de: "Sclerodermie difuză cu determinări cutanate, respiratorii și digestive. Adenocarcinom pulmonar LID cu metastaze hepatice și suprarenaliene drepte CICD. Esofagită

Scanned with OKEN Scanner

Figura 6: Radiografia mîinilor — observația clinică nr.3.

sclerodermică".

II. Discuții

Sclerodermia are un tablou clinic polimorf, rezultat din asocierea mai multor elemente:

- leziuni cutanate caracteristice, localizate la față și mîini, întîlnite la toate cele 3 observații clinice, fenomene Raynaud — numai în cazul celui de-al treilea bolnav, telangiectazii la ultimii doi bolnavi, ulcerații și calcificări la falangele distale ale mîinilor, prezente în observațiile 1 și 3.

- manifestări pulmonare reprezentate clinic prin dispnee de efort și dureri toracice — la toate cele trei observații, funcțional prin sindrom restrictiv sever cu diminuarea factorului de transfer gazos prin membrana alveolocapilară, fără tulburări de hematoză — în toate cele trei observații (complianța statică neputînd fi determinată decît în observația nr. 2) și radiologic prin semne de fibroză interstițială difuză cu imagini areolare creînd aspectul de "fagure de miere" (observațiile 1 și 2).

  Asocierea cancerului bronhopulmonar, întîlnită destul de rar în literatură, a fost observată la unul din cazurile prezentate.

- manifestări gastrointestinale (tulburări morfofuncționale esofagiene) au fost întîlnite la toate cele 3 cazuri.

- manifestări cardiovasculare reprezentate de HTA, cardiopatie ischemică cronică, aritmii, observate în special la unul din cazuri.

Datele clinice au subliniat stadiul avansat de evoluție al sclerodermiilor întîlnite în Clinica de pneumologie. Analiza celor 3 cazuri ne-a oferit prilejul de a trece în revistă principalele manifestări respiratorii întîlnite la bolnavii cu sclerodermie, subliniind totodată unele particularități descrise rar în literatura de specialitate.

Cunoașterea elementelor esențiale de diagnostic al sclerodermiei sperăm să fie un ajutor substanțial în procesul diagnosticului diferențial în patologia respiratorie.

Bibliografie

1. **A Geavlet** Sclerodermia difuză, *în Colagenoze majore, Ed. medicală — București, 1985, 166.*
2. **C Ionescu** Sclerodermia, în *Pneumoftiziologie Clinică, sub red. C Anastasatu, Ed. Didactică și pedagocică — București, 1981, 118.*
3. **A Fishman** Progressive systemic sclerosis — Pulmonary Manifestation of Collagen *Vascular Diseases, 1991; 77: 913.*
4. **A Cruchaud** Les manifestations pulmonaires de la Sclérodermie, *Le poumon et le coeur 1973; XXIX, 3: 311.*
5. **D Coliță, St Berceanu** Sclerodermia difuză *Mica în enciclopedie de boli interne, sub red. Gh Mogoș, Ed. Științifică și enciclopedică, București, 1986, 795*
6. **R G Fraser** Progressive systemic sclerosis, *Diagnosis of Diseases of the Chest, vol.III, W B Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1191, 2320*
7. **O. de Fenoyl** Manifestations bronchoppulmonaires des collagénoses, *Poumon — Coeur, 1981; 37: 113.*
8. **I Gr Popescu** Manifestări pulmonare în bolile de colagen, *în Tratat de medicină internă, sub red. R Păun, vol. I. Bolile aparatului respirator, Ed.medicală — București, 1983, 679.*
9. **G W Huninghake, A S Fauci** Pulmonary involvement in the collagen vascular disease, *Am Rev Respir Dis, 1979; 119: 471.*
10. **C Anastasatu** Colagenozele pulmonare, *in Pneumologie sub red. I Bruckner, C Anastasatu, Ed. medicală, București 1965, 507.*
11. **Y Brune et R Touraine** Manifestations pulmonaires de la sclérodermie, *Rev Mal Resp 1981; 9: 300.*
12. **E Robert, Scully, Mark J Eugene** Sclerodermia involving lungs, skin and esophagus, *New Engl J Med 1989; 320: 20 may 18, 1333.*
13. **St Duțu, Zoica Jienescu** Scleroza sistemică progresivă, *în Integrarea explorării funcționale pulmonare în practica medicală. Ed. medicală — București, 1987; 163.*
14. **N Catterali, N R Rowel** Respiratory function in progressive systemic sclerosis, *Thorax, 1963; 18: 10.*

Scanned with OKEN Scanner

ÎN AJUTORUL PRACTICIANULUI

Diagnosticul bolilor interstiţiale pulmonare

P. Stoicescu*

Bolile interstiţiale pulmonare constituie un grup mare şi heterogen de boli care afectează structurile parenchimului pulmonar provocînd modificări caracteristice ale interstiţiului. Pacienţii cu diverse astfel de afecţiuni au semne şi simptome respiratorii, modificări radiologice, perturbări funcţionale şi chiar histologice asemănătoare, ceea ce determină dificultăţi remarcabile în stabilirea diagnosticului etiologic. Prezentăm în cele ce urmează cîteva elemente care pot servi deziderатului precizării diagnosticului de afectare interstiţială, precum şi orientării către agentul etiologic incriminat.

- Clinic
  - simptome de limitare a respiraţiei;
  - tuse neproductivă;
  - dispnee.
- Funcţional
  - sindrom restrictiv, ocazional obstructiv;
  - hipoxemie.
- Radiologic
  - desen reticulonodular;
  - desen reticular;
  - aspect polichistic.
- Histologic

  iniţial :
  - alveolită.

  tardiv :
  - inflamaţie;
  - fibroză interstiţială;
  - îngroşare perete alveolar;
  - chisturi.

Diagnosticul de pneumopatie interstiţială începe adesea de la semnalarea dispneii de către pacient. In prezenţa acestui simptom iau naştere cîteva probleme derivate din rezultatul primelor investigaţii. Prezentăm în cele ce urmează o schemă privind algoritmul de investigaţie în astfel de situaţii (Gavdon Svider 1988—modificat).

Examenul clinic poate orienta în general uşor către un sindrom obstructiv la un pacient cu dispnee cronică. In cazul în care indiciile de obstrucţie lipsesc şi radiografia apare normală, dispneea poate fi generată fie de o hipertensiune arterială pulmonară primitivă, fie de o pneumopatie interstiţială difuză. (P.I.D.).

Indiferent că pacientul are sau nu modificări radiologice, în cazul P.I.D. examenul clinic evidenţiază raluri crepitante uscate bazal bilateral. Asocierea cu disfuncţia ventilatorie de tip restrictiv, hipoxemia şi scăderea transferului oxigenuluiă sînt premisele susţinerii diagnosticului de fibroză interstiţială difuză pulmonară (FID).

Cauzele acestui proces patologic fiind multiple, diagnosticul etiologic poate fi sugerat de:

1. existenţa expunerilor de mediu presupune o pneumonioză sau pneumonită de hipersensibilizare.
2. adenopatia hilară bilaterală cu sau fără infiltrate parenchimatoase este argument puternic pentru o sarcoidoză în cazul în care s-au exclus alte granulomatoze infecţioase.
3. alte manifestări sistemice vasculare sugerează încadrarea în grupul colagenozelor.

Lipsa unor cauze care să poată fi incriminate etiologic duce către diagnosticul de pneumopatie interstiţială difuză idiopatică sau criptogenică. Sarcoidoza stadiul III (fibroză) este încadrată de obicei la acest capitol deoarece, descoperită în acest stadiu, elementele specifice lipsesc. Biopsia pulmonară se recomandă cînd pot fi prevăzute posibilităţi terapeutice, sau pentru a formula prognosticuri. Altfel, pentru

*Clinica de Pneumologie — UMF Bucureşti, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" — Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

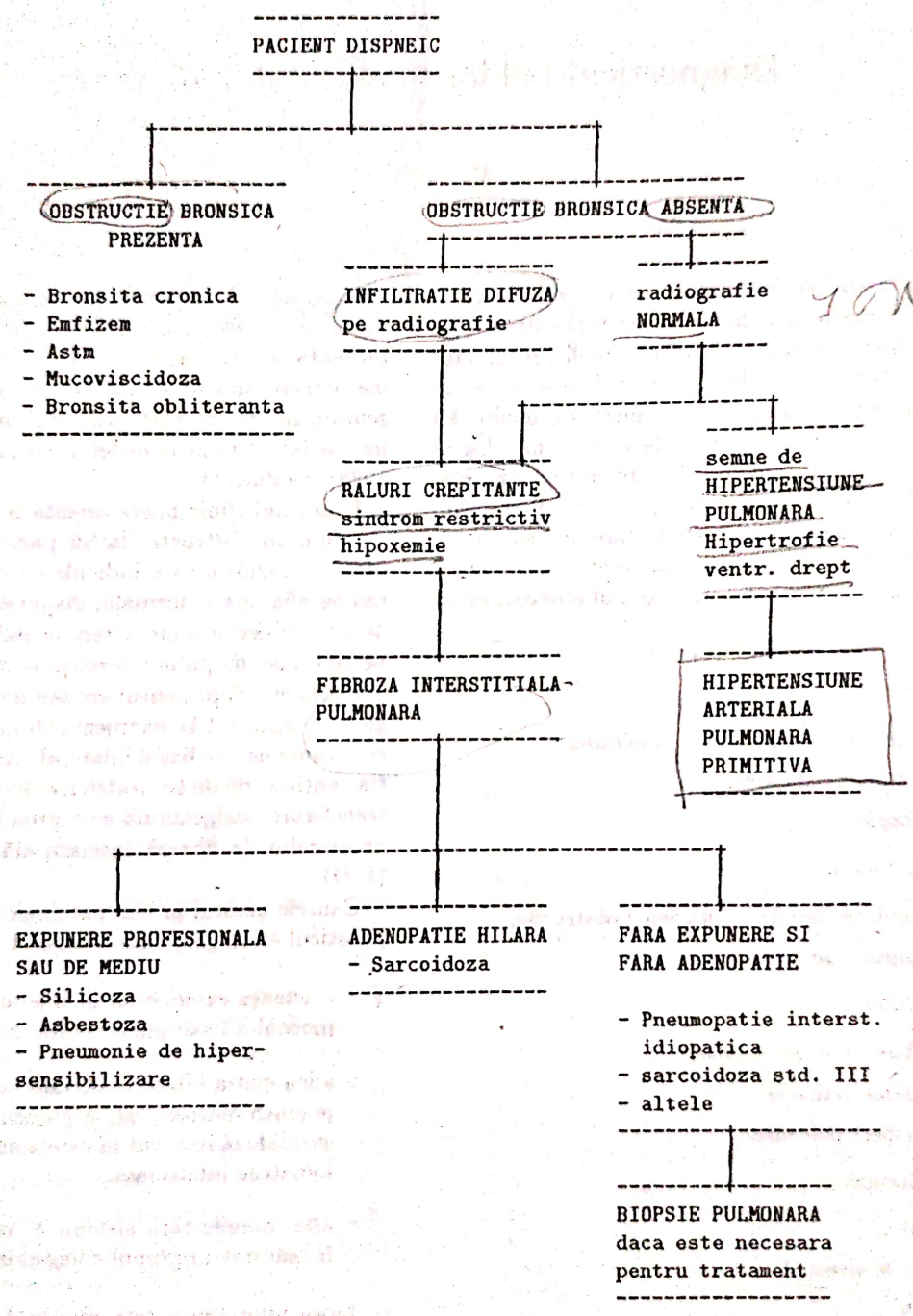


Figura 1: Algoritm prezentând direcțiile de investigație a pacienților care au o dispnee de cauză pulmonară.

Scanned with OKEN Scanner

mulți autori, biopsia pulmonară poate fi inutilă și frecvent dăunătoare.

Posibilitățile de prelevare bioptică pulmonară se referă la biopsia transbronșică prin bronhoscop, puncția transtoracică sau cu torace deschis. Chiar dacă biopsia pulmonară este metoda cu randament maxim în confirmarea diagnosticului etiologic, în elucidarea diagnosticului diferențial și în stabilirea conduitei terapeutice, pentru o parte din aceste afecțiuni nici examenul microscopic al țesutului pulmonar nu rezolvă problema diagnosticului și indicațiilor terapeutice.

Lavajul bronhoalveolar

În ultima vreme, începînd cu anii 1970, s-a introdus ca investigație de rutină în acest domeniu lavajul bronhoalveolar (BAL) cu ajutorul fiberbronhoscopului. Se realizează de fapt spălarea unui subsegment al unui lob cu scopul de a cerceta celulele, enzimele, imunoglobulinele și alte proteine antrenate de lichidul colectat după ce a fost introdus în plămîn.

Modificările întîlnite în cele mai frecvente forme de PID sînt prezentate în tabelul I (Reynolds, 1988 — modificat) comparativ cu modificările sangvine și histologice contemporane.

Aspecte radiologice

În concepția multor medici examenul radiologic rămîne examenul cel mai important pentru recunoașterea și clasificarea P.I.D. Chiar dacă este într-adevăr un examen de primă importanță în diagnosticul PID, faptul că aproximativ 10 % din pacienții cu această afecțiune nu prezintă modificări radiologice demonstrează limitele acestei investigații.

Aspectele reticulonodulare cel mai frecvent întîlnite în afecțiunile interstițiului pulmonar sînt ușor de recunoscut, dar nu există o specificitate a manifestărilor radiologice care să poată indica o anumită categorie etiologică. Totuși, sînt unele modificări speciale care orientează investigațiile către un anumit grup de afecțiuni. In tabelul următor sînt înregistrate o serie de astfel de modificări (M.Schwartz 1988)—modificat).

- Afectarea pleurală;
  - asbestoză (colecție lichidiană — calcificări);
  - boli de colagen
    - lupus eritematos sistemic;
    - artrită reumatoidă;
    - sclerodermie.
  - limfangită carcinomatoasă;
  - limfangită miomatoasă;
  - medicamente — nitrofurantoină;
  - sarcoidoză (rar);
  - pneumonite de iradiere.
- Adenopatia hilară sau mediastinală
  - sarcoidoză;
  - limfoame;
  - limfangită carcinomatoasă;
  - beriliză.
- Linii Kerley B
  - insuficiență cardiacă stângă;
  - limfangită carcinomatoasă;
  - limfom;
  - limfangiomiomatoză.
- Pneumotorax
  - granulom eozinofil (Histiocitoză X);
  - limfangiomatoză;
  - scleroză tuberoasă.
- Predominanță topografică
  - 1/3 superioară
    - pneumoconioze.
  - medie toracică
    - sarcoidoză;
    - histiocitoză.
  - bazal
    - fibroză idiopatică;
    - colagenoză.
- Aspectul opacității
  - sticlă mată
    - proteinoză alveolară;
    - alveolită alergică.
  - macronoduli
    - pneumoconioze;
    - silicoză.
  - miliară
    - sarcoidoză.
  - chisturi
    - histiocitoză X;
    - sclerodermie;
    - fibroză idiopatică.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I: Modificări în lichidul recoltat prin BAL comparativ cu cele sangvine și histologice din diversele forme de PID

AFECȚIUNEA	BAL	SÂNGE	EX.HISTOLOGIC
P.I.D. fibrozantă idiopatică	· crioglobuline crescute · complexe imune prezente · imunoglobuline · limfocite T sensibilizate la colagen tip I	· VSH↑, NS↑, E↑, L↑, · complexe imune ↑ · colagenaza ↑ · fibronectina ↑ · macrofage alveolare: secreție FCN, FGF, APF, IL_1 · neutrofile: index al mitozei ↑, citotoxicitate, secreție de fibronectină ↑	· alveolită · inflamație difuză fără granuloame · complexe imune prezente · alterare sinteză colagen tip III > tip I · fibroză
Sarcoidoză	· anergie cutanată · limfopenie (Th↓, TS↑) · complexe imune · ACS + lizozim↑	· limfocite ↑· (Th ↑) · rozete (limfocite activate) · secreție spontană de limfokine (Mc CF-IL_2) · limfocite B și IgG ↑ · ACS și fibronectină prezente · macrofage activate care secretă ACS, IL_1, FCN · izotop Ga reținut ↑ · în stadii avansate, neutrofile ↑	· inflamație interstițială difuză și granuloame epitelioide necazeificate · celule gigante · ACS în granuloame · fibroză
· Penumonite de hipersensibilizare	· precipitine în ser · imunoglobuline normale și celule sanguine normale	· limfocite mult crescute, predominant T (TS ↑) · RNA ↑ · macrofage mărite vacuolare · bazofile ↑ · IgG și IgM ↑	· alveolită cu limfocite · bronșiolită și fibroză
Histiocitoză	· complexe imune prezente · fără modificări speciale	· nr. macrofage ↑ · histiocite (5 % din celule) reactive cu anticorpi monoclonali OKT_6 · corpi X în citoplasmă la microscop electronic · eozinofile normale	· granulom mic în jurul bronhiolelor cu histiocite, limfocite și eozinofile · fibroză de obicei chistică și obstrucția căilor aerifere mici

LEGENDA

↑	crescut	↓	scăzut	NS	neutrofile segmentate
E	eozinofile	L	limfocite	FCN	factor chemotactic neutrofile
FGF	factor de creștere fibroblaste	APF	factor de activare a plasminogenului	IL_1	interleukina 1
ACS	angiotensin-convertază serică	McCF	factor chemotactic monocite	IL_2	interleukina 2
RNA	Ac. ribonucleic				

Scanned with OKEN Scanner

- Creșterea volumului pulmonar
  - limfangiomatoză;
  - scleroză tuberoasă;
  - sarcoidoză (Std. III);
  - histiocitoză X;
  - neurofibromatoză;
  - pneumonie cronică de hipersensibilizare.
- Aspectul în fagure de miere, pseudochistic
  - fibroză pulmonară.

Anomalii funcționale

Anomaliile funcționale întîlnite în PID se datoresc pe de o parte creșterii rezistenței elastice, iar pe de altă parte tulburării transferului gazos.

Modificările evidențiate de explorarea funcțională ventilatorie se pot rezuma după cum urmează:

- sindrom restrictiv cu creșterea rigidității pulmonare
- scăderea volumelor pulmonare (scăderea CV, VR, CPT, VEMS (VEMS/CV normal)
- scăderea complianței statice
- creșterea presiunii inspiratorii maxime

Tulburări ale raporturilor ventilație-perfuzie:

- scăderea factorului de transfer gazos
- hipoxemie, în special de efort
- hipertensiune pulmonară (distrugere capilară pulmonară, vasoconstricție hipoxică)
- creșterea rezistenței la fluxul aerian în căile aerifere mici (alterări în pereții conductelor aeriene mici).

Orientări diagnostice paraclinice

vezi tabelul II

Ancheta etiologică

vezi tabelul III

Confirmarea unei PID declanșează automat o adevărată anchetă pentru stabilirea agentului cauzal. Eșecul acestei anchete decontează pneumopatiile respective la capitolul "idiopatice". Există însă elemente care permit orientarea de la început către o anume etiologie. Cunoașterea factorilor și stărilor morbide care pot provoca alterări ale interstițiului este esențială în declanșarea investigațiilor ulterioare.

Avînd în vedere polimorfismul cauzelor care pot provoca alterări ale interstițiului pulmonar, alterări care de multe ori s-au dovedit stereotipe indiferent de factorul determinant, evidențierea posibilităților de orientare în procesul de stabilire a agentului cauzal are rolul de a crea premisele unei interpretări corecte și utile a informațiilor furnizate de anamneză, examenul clinic și paraclinic.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II: **Orientări diagnostice în funcție de examenele paraclinice (Chretien, 1990, modificat)**

Lavaj bronhoalveolar	
N ↑	Fibroză idiopatică, asbestoză
L ↑	Sarcoidoză
L ↑↑	Pneumopatie de hipersensibilizare
Corpi X	histiocitoză X
Particule minerale	pneumoconioze
Sânge	
Creșteri ale ACS	Sarcoidoză Pneumoconioze
Neopterină ↑	Sarcoidoză, granulomatoze, LIP
Precipitine ↑	Pneumopatie de hipersensibilizare
Autoanticorpi, factor reumatoid	colagenoză
Complexe imune, crioglobuline prezente	sclerodermie
Tulburări de deglutiție	sclerodermie
Alte examene	
IDR PPD 10 u neg. + bK negativ	sarcoidoză
Proteinurie +/-, hematurie	colagenoze, angeite
Uveită	sarcoidoză
Sindrom sec.	colagenoză
Osteită oase mici	sarcoidoză
Geode craniu	histiocitoză X
Calcinoză subcutană	sclerodermie
Granulom epitelioid pe biopsie	sarcoidoză

Legendă:

↑	crescut	↑↑	foarte crescut
LIP	Pneumopatia interstițială limfomatoidă	N	Neutrofile
L	Limfocite		

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III: **Factori etiologici**

Gaze	O_2, NO_3^-, SO_2, Cl.
Pulberi organice	proteine și dejecții de păsări, spori de ciuperci, pulbere de retrohipofiză, făină de grîu, bumbac, enzime
Substanțe minerale și pulberi	Si, silicați, Al, C, antimoniu, beriliu metale dure, pulberi mixte
Substanțe chimice	bakelită, fibre sintetice
Fum, vapori	oxizi metalici, rășini, solvenți, uleiuri
Medicamente	
antitumorale	bleomicină, busulfan, MTX, ciclophosphamidă
antiinfecțioase	nitrofurani, salazopirină, peniciline
alte	săruri de aur, hipotensoare, anorexigene, antiepileptice, antihistaminice, beta blocante, D-penicilinamina, amiodarona
Stări morbide	edem pulmonar, uremie
Afecțiuni de cauză necunoscută	sarcoidoză, colagenoze, histiocitoză X, hemosideroză idiopatică, pneumopatia interstițială limfomatoidă, angeite necrozante, facomatoze, limfangiomiomatoza, boala venoocluzivă, pneumopatia cronică cu eozinofile, amiloidoza pulmonară difuză
Otrăvuri	paraquat
Imunodeprimați HIV	◦ infecții; ◦ pneumopatia limfomatoidă; ◦ sarcom Kaposi.

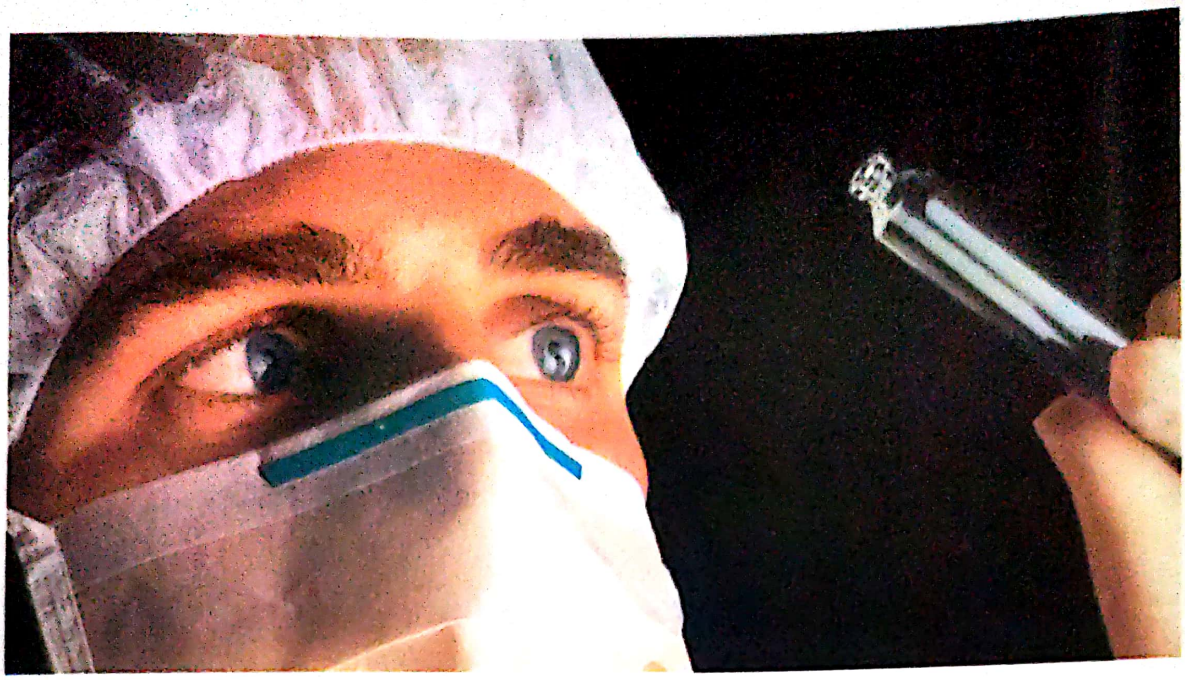
Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III: Factori etiologici

Gaze	O_2, $NO\overline{3}$, SO_2, Cl.
Pulberi organice	proteine și dejecții de păsări, spori de ciuperci, pulbere de retrohipofiză, făină de grîu, bumbac, enzime
Substanțe minerale și pulberi	Si, silicați, Al, C, antimoniu, beriliu metale dure, pulberi mixte
Substanțe chimice	bakelită, fibre sintetice
Fum, vapori	oxizi metalici, rășini, solvenți, uleiuri
Medicamente	
antitumorale	bleomicină, busulfan, MTX, ciclophosphamidă
antiinfecțioase	nitrofurani, salazopirină, peniciline
alte	săruri de aur, hipotensoare, anorexigene, antiepileptice, antihistaminice, beta blocante, D-penicilinamina, amiodarona
Stări morbide	edem pulmonar, uremie
Afecțiuni de cauză necunoscută	sarcoidoză, colagenoze, histiocitoză X, hemosideroză idiopatică, pneumopatia interstițială limfomatoidă, angeite necrozante, facomatoze, limfangiomiomatoza, boala venoocluzivă, pneumopatia cronică cu eozinofile, amiloidoza pulmonară difuză
Otrăvuri	paraquat
Imunodeprimați HIV	○ infecții; ○ pneumopatia limfomatoidă; ○ sarcom Kaposi.

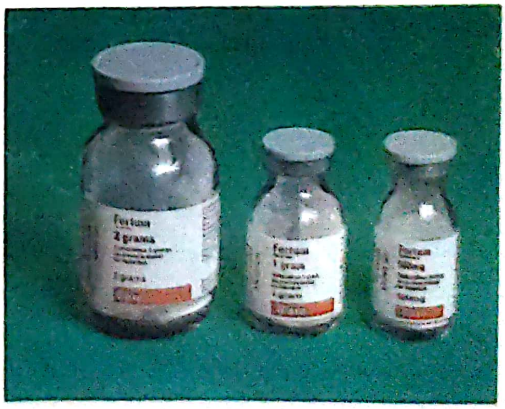
Scanned with OKEN Scanner

A look at the past...



A look at the medicines developed by Galaxo Research confirms the impact this leading pharmaceutical company has made in everyday health-care throughout the world.

How many hospitals do not routinely use Zinacef and Fortum for the treatment and prevention of infections in hospitalised patients?



Glaxo

INNOVATION IS OUR TRADEMARK

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul de rutină al sindromului obstructiv distal (SOD)

GRAZIELLA BISTRICEANU*

Diagnosticul SOD se sprijină pe testarea funcției ventilatorii a plămînului. Testele utilizate (FEF 25–75, MEF 50, MEF 25) sînt mai sensibile decît cele din explorarea spirografică de rutină (VEMS, VEMS x 100/CV), deoarece evaluează eficiența ventilației în condițiile în care forța musculaturii respiratorii joacă un rol secundar și deci nu poate masca o reducere a debitului provocată de obstrucția căilor aerifere mici (diametrul < 2 mm). FEF 25—75 se măsoară pe aceeași expirogramă maximă și forțată pe care se măsoară VEMS.

MEF 50 și MEF 25 sînt parametri derivați din curba flux-volum. Introducerea acestor date în explorarea de rutină a ventilației pulmonare, ameliorează apreciabil diagnosticul formelor precoce de BPOC.

Le diagnostic du syndrome obstructif distal (SOD) est basé sur le test de la fonction ventilatoire du poumon. Les tests utilisés (FEF25–75, MEF50, MEF25) sont plus sensibles que ceux employés dans l'exploration spirographique de routine (VEMS, VEM x 100/CV) car ils sont à même d'évaluer l'efficience de la ventilation dans des conditions ou la force des muscles respiratoires joue un rôle secondaire et donc ne peut pas masquer une réduction du débit provoquée par l'obstruction des voie aériennes petites (moins de 2 mm en diamètre).

FEF 25–75 est mesuré sur le même expirogramme maximmum, forcé, sur lequel on mesure VEMS.

MEF50 et MEF25 sont des paramètres dérivés de la courbe flux- volume. L'introduction de cas tests dans l'exploration de routine de la ventilation pulmonaire va améliorer de façon appréciable le diagnostic dans les formes précoces de la BPOC.

Mots-clés: *syndrome obstructif distal, exploration spirographique, ventilation pulmonaire*

The diagnosis of distal obstructive syndrome (DOS) is based on the test of lung ventilation function. The tests applied (FEF25-75, MEF50, MEF25) are more sensible than in the routine spirography exploration (FEV1, FEV1.0 x 100/VC), because they evaluate the efficiency of ventilation in those conditions in which the force of the respiratory muscles plays a secondary part and, therefore, cannot hide a flow decrease caused by the obstruction of small pathways (less than 2 mm in diameter).

FEF25–75 is measured on the same forced maximum expirogram as FEV1.0.

MEF50 and MEF25 are parameters derived from the flow-volume curve. The introduction of these tests into the routine exploration of pulmonary ventilation will improve considerably the diagnosis of early COPD forms.

Key-words: *distal obstructive syndrome, spyrography exploration, pulmonary ventilation*

SOD este menționat pentru prima dată ca perturbare funcțională a bronho-bronșiolitei cronice în 1959 de St. Duțu (4) (5), plecînd de la modelul proprietăților mecanice ale plămînului, elaborat de Ottis și colab. (9). Studiile morfofuncționale ulterioare ale școlii canadiene în frunte cu Peter Macklem (7) (8), au demonstrat substratul morfopatologic al perturbării funcționale și prin cercetări întreprinse cu tehnica cateterului retrograd au stabilit sediul obstrucției în căile aeriene cu calibrul mai mic de 2 mm. Cu această ocazie, Macklem a folosit pentru prima dată termenul de "boală a căilor aerifere mici" (BCM) (small airways disease — SAD). De atunci, un mare număr de studii clinico- funcționale au relevat importanța acestui sindrom, considerat în prezent ca fiind obligatoriu în stadiul precoce al BPOC. El este însă întîlnit și în alte afecțiuni bronhopulmonare, precum sarcoidoza, unele pneumopatii interstițiale difuze, tuberculoza pulmonară, sindromul posttuberculos, boli profesionale (silicoza, bisinoza, asbestoza etc.). SOD a fost semnalat și în afecțiuni cardiace cu coafectare pulmonară și în mod surprinzător în procese acute (virotice) ale căilor aerifere superioare.

Devine astfel importantă diagnosticarea acestei perturbări funcționale. Diagnosticul se sprijină pe testarea funcției ventilatorii a plămînului, doarece examenul clinic în condiții de repaus nu evidențiază nici o anomalie, iar dispneea de efort, deși cel mai frecvent simptom în BCM, nu este specifică. Testele ventilatorii de rutină, determinate spirografic (CV, VEMS, VEMS x 100/CV) nu sînt utile pentru diagnosticul SOD. VEMS ca atare, dar și prin raportare la CV

*Serviciul de fiziopatologie respiratorie — Institutul de pneumoftiziologie "M. Nasta", București

Scanned with OKEN Scanner

(VEMS x 100/CV) nu semnalează obstrucția în căile aerifere mici și apare în SOD în limite normale de variație. Aceasta se datorează faptului că:

- în prima parte a expirației maxime și forțate, corespunzătoare unui volum mare, apropiat de CPT, mărimea volumului de aer expulzat este dependentă direct atît de forța de contracție a musculaturii expiratorii, cît și de calibrul căilor aerifere mari;
- în a doua parte a VEMS, mărimea volumului de aer expulzat depinde preponderent de calibrul căilor aerifere mici. Cînd măsurăm VEMS, măsurăm debitul atît în prima, cît și în a doua parte a expirației maxime și forțate; de aceea, o bună forță de contracție a musculaturii respiratorii poate imprima un flux care să mascheze o eventuală obstrucție situată în conductele aerifere cu calibru mic. De aceea trebuie să recurgem la teste mai sensibile care să evalueze eficiența ventilației în condițiile în care forța musculară joacă un rol secundar. Testele care îndeplinesc această cerință sînt numeroase; dintre ele, în explorarea de rutină au fost selecționate două categorii:

- spirografie: debitul mediu expirator maxim între 25 și 75% din capacitatea vitală (FEF 25–75); aceasta este debitul mediu în jumătatea mijlocie a CV forțate (MMEF = maximal mid-expiratory flow rate), respectiv volumul maxim de aer expirat în cursul unei expirații complete și forțate după ce a fost expulzat primul sfert al CV și pînă la expulzarea completă a celui de-al treilea sfert, raportat la timpul în care a fost expirat acest volum;
- debitul mediu expirator maxim între 50 și 75 % CV (FEF 50–75) este debitul mediu realizat în timpul expulzării celui de-al treilea sfert al CV printr-o manevră de expirație maximă și forțată;
- teste derivate din curba flux-volum expiratorie maximă: debitul expirator maxim instantaneu de vîrf (PEF = peak expiratory flow) este cea mai mare valoare a fluxului de aer ce poate fi generat în cursul unei expirații maxime și forțate care începe din poziția inspiratorie maximă;
- debitul expirator maxim instantaneu la 50 % CV (MEF 50) este debitul expirator maxim atins în momentul în care 50 % din CV forțată a fost expulzată din plămîni (la un volum pulmonar egal cu CPT —1/2 CV în cursul unei manevre de expirație maximă și forțată;
- debitul maxim instantaneu la 25 % CV (MEF 25) sau debitul expirator maxim atins în momentul în care în plămîni a mai rămas doar 25 % din CV. Testele spirografice au avantajul că pot fi obținute cu aparatură uzuală, fiind calculate pe aceeași curbă cu VEMS. Testele din cea de-a doua categorie fac necesar un pneumotahograf cu integrare de volum. Aparate de acest tip sînt în prezent folosite pe scară din ce în ce mai largă, iar tendința este ca ele să înlocuiască spirografele clasice în cabinetele de pneumoftiziologie. Progresele tehnice au dus la prelucrarea rapidă a datelor cu obținerea imediată a rezultatelor investigației.

Descrierea testelor

FEF 25–75 se măsoară pe expirograma maximă și forțată pe care se determină în mod obișnuit VEMS (vezi fig.1 a) FEF 50–75 se măsoară pe același traseu și asemănător cu FEF 25–75 (fig.1 b).

Criteriile de validitate pentru FEF 25–75 și FEF 50–75 sînt aceleași ca pentru VEMS:

- începutul expirației să fie net; după linia orizontală care marchează apneea de la sfîrșitul inspirației maxime, traseul să prezinte o inflexiune la aproape 90 grade;
- în prima parte a traseului, aceasta să înscrie cu verticala un unghi cît mai ascuțit, marcînd desfășurarea rapidă a expirației la începutul ei;
- deplasarea de volum (CV forțată) să se apropie de valoarea cea mai mare a CV lente înregistrată anterior (să nu difere cu mai mult de 5 %);
- către sfîrșitul expirației, panta traseului să se micșoreze lent și progresiv;
- se reține cea mai mare valoare obținută pe cel puțin trei curbe, tehnic corecte.

Valorile prezise (ideale, "normale") se calculează după formule de predicție. Valoarea calculată arată mărimea medie a parametrului funcțional la un subiect sănătos cu caracteristicile biologice (sex, vîrstă, înălțime) cunoscute; valorile măsurate la subiecții sănătoși, de aceeași vîrstă și sex și cu aceeași înălțime, variază în jurul acestei medii pe o întindere mare, între o valoare normală minimă și o valoare normală maximă ($\bar{x} \pm 1{,}64$ DRS).

Derivația reziduală standard (DRS) se obține prin metode statistice și reprezintă dispersia valorilor măsurate față de valorile prezise și definește limitele de variație ale valorilor normale (superioară și inferioară) în

(VEMS x 100/CV) nu semnalează obstrucția în căile aerifere mici și apare în SOD în limite normale de variație. Aceasta se datorează faptului că:

- în prima parte a expirației maxime și forțate, corespunzătoare unui volum mare, apropiat de CPT, mărimea volumului de aer expulzat este dependentă direct atît de forța de contracție a musculaturii expiratorii, cît și de calibrul căilor aerifere mari;
- în a doua parte a VEMS, mărimea volumului de aer expulzat depinde preponderent de calibrul căilor aerifere mici. Cînd măsurăm VEMS, măsurăm debitul atît în prima, cît și în a doua parte a expirației maxime și forțate; de aceea, o bună forță de contracție a musculaturii respiratorii poate imprima un flux care să mascheze o eventuală obstrucție situată în conductele aerifere cu calibru mic. De aceea trebuie să recurgem la teste mai sensibile care să evalueze eficiența ventilației în condițiile în care forța musculară joacă un rol secundar. Testele care îndeplinesc această cerință sînt numeroase; dintre ele, în explorarea de rutină au fost selecționate două categorii:
- spirografie: debitul mediu expirator maxim între 25 și 75% din capacitatea vitală (FEF 25–75); aceasta este debitul mediu în jumătatea mijlocie a CV forțate (MMEF = maximal mid-expiratory flow rate), respectiv volumul maxim de aer expirat în cursul unei expirații complete și forțate după ce a fost expulzat primul sfert al CV și pînă la expulzarea completă a celui de-al treilea sfert, raportat la timpul în care a fost expirat acest volum;
- debitul mediu expirator maxim între 50 și 75 % CV (FEF 50–75) este debitul mediu realizat în timpul expulzării celui de-al treilea sfert al CV printr-o manevră de expirație maximă și forțată;
- teste derivate din curba flux-volum expiratorie maximă: debitul expirator maxim instantaneu de vîrf (PEF = peak expiratory flow) este cea mai mare valoare a fluxului de aer ce poate fi generat în cursul unei expirații maxime și forțate care începe din poziția inspiratorie maximă;
- debitul expirator maxim instantaneu la 50 % CV (MEF 50) este debitul expirator maxim atins în momentul în care 50 % din CV forțată a fost expulzată din plămîni (la un volum pulmonar egal cu CPT —1/2 CV în cursul unei manevre de expirație maximă și forțată;
- debitul maxim instantaneu la 25 % CV (MEF 25) sau debitul expirator maxim atins în momentul în care în plămîni a mai rămas doar 25 % din CV. Testele spirografice au avantajul că pot fi obținute cu aparatură uzuală, fiind calculate pe aceeași curbă cu VEMS. Testele din cea de-a doua categorie fac necesar un pneumotahograf cu integrare de volum. Aparate de acest tip sînt în prezent folosite pe scară din ce în ce mai largă, iar tendința este ca ele să înlocuiască spirografele clasice în cabinetele de pneumoftiziologie. Progresele tehnice au dus la prelucrarea rapidă a datelor cu obținerea imediată a rezultatelor investigației.

Descrierea testelor

FEF 25–75 se măsoară pe expirograma maximă și forțată pe care se determină în mod obișnuit VEMS (vezi fig.1 a) FEF 50–75 se măsoară pe același traseu și asemănător cu FEF 25–75 (fig.1 b).

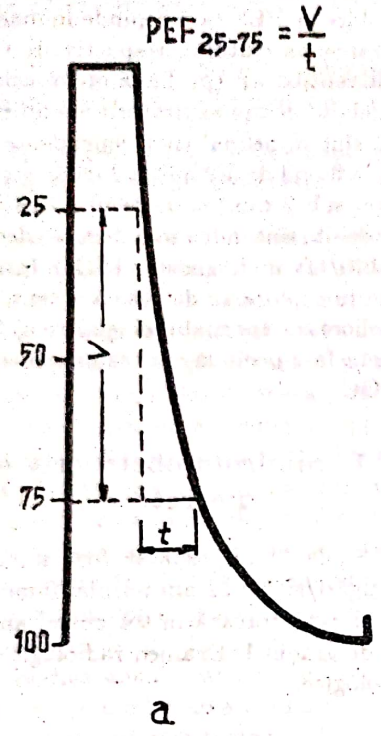
Criteriile de validitate pentru FEF 25–75 și FEF 50–75 sînt aceleași ca pentru VEMS:

- începutul expirației să fie net; după linia orizontală care marchează apneea de la sfîrșitul inspirației maxime, traseul să prezinte o inflexiune la aproape 90 grade;
- în prima parte a traseului, aceasta să înscrie cu verticala un unghi cît mai ascuțit, marcînd desfășurarea rapidă a expirației la începutul ei;
- deplasarea de volum (CV forțată) să se apropie de valoarea cea mai mare a CV lente înregistrată anterior (să nu difere cu mai mult de 5 %);
- către sfîrșitul expirației, panta traseului să se micșoreze lent și progresiv;
- se reține cea mai mare valoare obținută pe cel puțin trei curbe, tehnic corecte.

Valorile prezise (ideale, "normale") se calculează după formule de predicție. Valoarea calculată arată mărimea medie a parametrului funcțional la un subiect sănătos cu caracteristicile biologice (sex, vîrstă, înălțime) cunoscute; valorile măsurate la subiecții sănătoși, de aceeași vîrstă și sex și cu aceeași înălțime, variază în jurul acestei medii pe o întindere mare, între o valoare normală minimă și o valoare normală maximă ($\bar{x} \pm 1{,}64$ DRS).

Derivația reziduală standard (DRS) se obține prin metode statistice și reprezintă dispersia valorilor măsurate față de valorile prezise și definește limitele de variație ale valorilor normale (superioară și inferioară) în

Scanned with OKEN Scanner

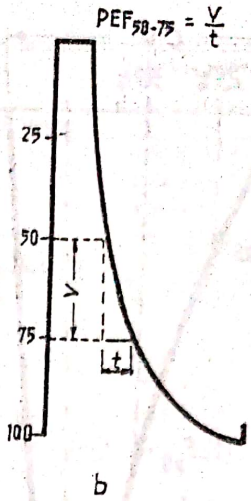


a

Figura 1.a FEF 25–75: se măsoară în "cm" volumul de aer expulzat (V) între 25 și 75 % din capacitatea vitală forțată (CVF) pe o linie perpendiculară coborîtă din punctul care separă primul sfert al CVF de al doilea, pe orizontala care trece prin punctul ce separă cel de-al treilea sfert al CVF de al patrulea; "cm" măsurați se înmulțesc cu factorul de conversie al aparatului pentru a obține valoarea volumului în "l". Pe orizontala dintre piciorul perpendicularei și punctul de pe expirogramă situat la 75 % CV se măsoară în "cm" timpul (t)în care a fost expulzat volumul (V); pentru a obține valoarea lui (t) în secunde, conform unei reguli de trei simplă, se împart "cm" la 2 (vezi definiția "VEMS"). Din raportul V/t se obține valoarea medie a fluxului de aer în cursul expirării jumătății mijlocii a CVF. Valoarea obținută se corelează BTPS. Valoarea FEF 25–75 se exprimă în ls^{-1}.

jurul mediei; cu cît DRS este mai mică, cu atît limitele de variație ale normalului sînt mai strînse.

FEF 25–75 a intrat de mai multă vreme în practica explorării funcționale pulmonare și datorită acestui fapt dispunem de formule de predicție pentru valorile de referință:



b

Figura 1b Pentru FEF 50–75 se procedează asemănător.

- bărbați: 1,94 I - 0,043 v + 2,70 DRS = 1.04
- femei : 1,25 I - 0,034 v + 2,92 DRS = 0,85

I = înălțimea (cm); v = vîrsta (ani).

Pentru FEF 50–75 nu s-a stabilit încă formula de predicție. PEF se măsoară pe curba flux-volum (fig.2). Se reține valoarea maximă de flux care poate fi menținută 10 ms. MEF 50 și MEF 25 se măsoară pe aceeași curbă (fig.2).

Criteriile de validitate ale curbei flux-volum expiratorii maximă sînt:

- o capaciatea vitală măsurată pe axa volumelor să nu difere cu mai mult de 5% de cea mai mare CV obținută prin manevre lente de respirație;
- o valoarea reținută este cea mai mare din trei curbe corecte din punct de vedere tehnic (formă asemănătoare și valori cît mai apropiate între ele, mai ales la volume pulmonare mici).

Formulele de predicție calculate pentru acești parametri funcționali sînt:

PEF (ls^{-1})
- o bărbați: 6,14 I - 0,043 v + 0,15 DRS = 1,21;
- o femei: 5,50 I - 0,030 v - 1,11 DRS = 0,90

MEF 50 (ls^{-1})
- o bărbați: 3,79 I - 0,031 v - 0,35 DRS = 1,32;
- o femei: 2,45 I - 0,025 v + 1,16 DRS = 1,10

MEF 25 (ls^{-1})
- o bărbați: 2,61 I - 0,026 v - 1,34 DRS = 0,78;
- o femei: 1,05 I - 0,025 v + 1,11 DRS = 0,69

Scanned with OKEN Scanner

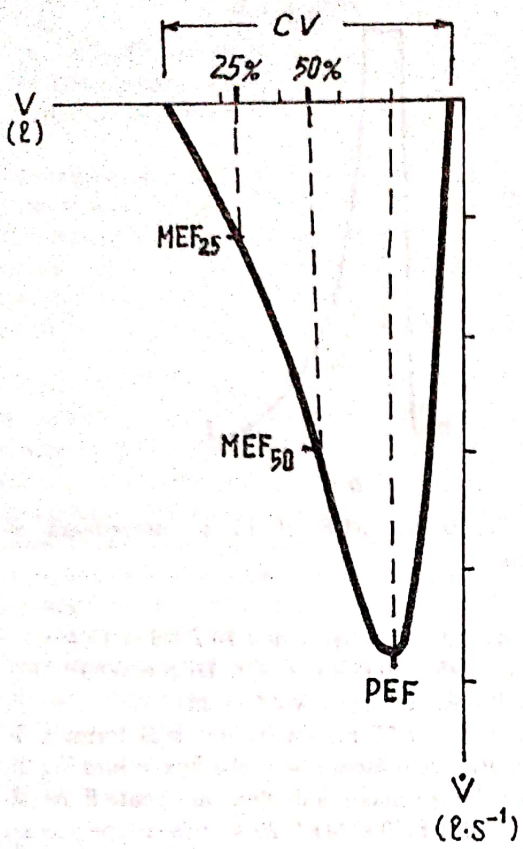


Figura 2: PEF: valoarea în ls^{-1} este egală cu lungimea în "cm" a perpendicularei coborîtă de pe axa volumelor pînă în punctul de deflexiune maximă a buclei flux-volum; MEF 50, MEF 25: valoarea în ls^{-1} este egală cu lungimea în "cm" a perpendicularelor coborîte de pe axa volumelor din punctele care marchează 50 % și respectiv 25 % din capacitatea vitală pînă în punctele unde aceste perpendiculare intersectează bucla flux-volum.

Reproductivitatea debitelor expiratorii maxime medii (FEF 25-75, FEF 50-75) și instantanee (PEF, MEF 50, MEF 25) la același subiect în aceleași condiții de explorare funcțională respiratorie este foarte bună. Variația interindividuală în schimb este mare, limitele normale de variație sînt foarte largi (DRS mare). Valorile sînt considerate patologice cînd valoarea actuală este mai mică cu mai mult de 1,64 DRS față de valoarea prezisă. Scăderea este considerată ușoară pînă la 60 % din valoarea prezisă, moderată între 59-40 % din valoarea prezisă și severă cînd scade sub 40 % din valoarea prezisă.

Scăderea acestor debite se poate datora atît disfuncției ventilatorii obstructive, cît și disfuncției ventilatorii restrictive. Pentru a face deosebirea dintre cele două condiții patologice, raportăm debitele la CV actuală; raportul este egal cu unitatea sau mai mare ca unitatea în sindromul restrictiv și este scăzut în prezența obstrucției distale.

Spre deosebire de PEF care depinde în mare măsură și de cooperarea pacientului, respectiv de contracția musculaturii ventilatorii (pe lîngă obstrucția în căile aerifere), celelalte debite expiratorii maxime, medii și instantanee, sînt în primul rînd dependente de rezistența opusă la fluxul de aer de conductele aerifere mici (cu diametrul sub 2 mm) și de reculul elastic pulmonar. Aceste debite sînt indici mai sensibili decît VEMS și VEMS x 100/CV în diagnosticul SOD. Introducerea acestor teste în explorarea de rutină a ventilației pulmonare ameliorează apreciabil diagnosticul funcțional și prin aceasta face posibilă cunoașterea formelor precoce de BPOC.

Cazul 1. Sindrom obstructiv distal discret.

Bolnavul C.S., de 49 ani, ospătar, fost fumător 10 ani cîte 10-15 țigări/zi, de 22 ani nu mai fumează. De 6 ani tușește și expectorează în tot cursul anului; de 1 an dispnee de gradul I. Examen radiologic—fără modificări patologice.

	Valori prezise	Valori actuale (% din prezis)
Volume pulmonare		
CV (l)	4,40 ± 0,92	4,20 (95,4)
VR (l)	2,03 ± 0,67	2,89 (142,4)
CPT (l)	6,50 ± 1,15	7,09 (109,1)
VR/CPT	33,0 ± 8,9	40,8
Teste de mecanică pulmonară		
RAW (kPa l-1s	< 0,22	0,13
SGaw ($kPa^{-1}s^{-1}$)	> 0,85	1,81
Debite ventilatorii		
VEMS (l)	3,46 ± 0,84	3,19 (92,2)
VEMS x 100/CV (%)	78,6 ± 11,7	76,0
FEF 25-75(1 . s-1)	3,85 ± 1,70	2,11
PEF (1 . s-1)	8,48 ± 1,98	8,7
MEF 50(1 .s-1)	4,54 ± 2,16	2,00
Gaze sanguine		
Pa, O_2 (mmHg)	88,0 +- 8,2	77,0
Test farmacodinamic cu Histamină		negativ
Test de efort		
Putere (w . s-1)		70
Durata (min.)		5'
PaO_2(mmHg)		85,0

Interpretare: Investigația funcțională pulmonară la care a fost supus acest bolnav nu relevă decît a-

Scanned with OKEN Scanner

bateri discrete de la normal ale unora din parametrii funcționali măsurați:

- creștere ușoară a volumului rezidual (hiperinflație ușoară);
- valorile FEF 25–75 și MEF 50 coborîte cu puțin sub limita inferioară a normalului;
- scăderea discretă a Pa, O_2 în repaus cu normalizarea valorii după efort muscular.

Tabloul funcțional este tipic pentru sindromul obstructiv distal discret, pentru că testele uzuale (VEMS și raportul VEMS x100/CV) sînt în limite normale și nu îl surprind. Clinic, este probabil vorba despre "boala căilor aerifere mici", diagnostic justificat de simptome clinice (tusea și mai ales dispneea), de anomaliile funcționale și de neexistența vreunei etiopatogenii cunoscute (tuberculoză, sarcoidoză etc.). Valoarea practic normală a VEMS face ca prognosticul să fie bun; o experiență îndelungată arată că—în absența unor repetate pusee infecțioase acute și severe— un bronșitic cu VEMS mai mare de 2,01 la 40 de ani nu devine decît în mod cu totul excepțional insuficient respirator, ca urmare a evoluției bolii. In astfel de cazuri, supravegherea periodică anuală este, în general, suficientă pentru a surprinde modificarea tendinței evolutive care face necesară intervenția terapeutică.

Cazul 2

A.S., femeie de 21 ani, 1,54 m, nefumătoare, ce acuză dispnee de gradul I de 3 ani. Imagine radiologică normală.

Interpretare: tabloul funcțional din acest buletin este al unui sindrom obstructiv distal, caracterizat prin:

- scăderea ușoară a FEF 25–75 și MEF 50, puțin sub limita inferioară a valorii normale;
- hipoxemie arterială discretă (deși măsoară 80,0 mmHg, PaO_2 este scăzută pentru vîrsta bolnavei).

Si în acest caz, testele uzuale VEMS și VEMS x 100/CV sînt în limite normale.

La această categorie de pacienți, testele funcționale devin foarte utile pentru monitorizarea tratamentului și evaluarea evoluției. Parametrii funcționali care vor fi determinați pentru aceasta sînt:

FEF 25–75, MEF 50, VEMS și VEMS x 100/CV. Atît FEF 25–75 cît și VEMS pot fi determinați pe expirograma forțată. FEF 25–75 este util în cazurile în care perturbarea funcțională obstructivă stagnează

	Valori prezise	Valori actuale (% din prezis)
Valori pulmonare		
CV (1)	3,39 ± 0,69	3,37 (99,4)
VR (1)	1,12 ± 0,57	1,25 (111,6)
CPT (1)	4,38 ± 0,98	4,62 (105,5)
VR/CPT	26,0 ± 9,6	27,0
Debite ventilatorii		
VEMS (1 . s-1)	2,96 ± 0,62	2,72 (91,9)
VEMS x 100/CV (%)	85,1 ± 10,7	80,7
FEF 25–75(1 . s-1)	4,14 ± 1,39	2,2
PEF (1 . s-1)	6,7 ± 1,5	6,0
MEF 50 (1 . s-1)	4,4 ± 1,8	2,4
Mecanică pulmonară		
Raw (kPa 1-1 . s-1)	< 0,22	0,17
SGaw (kPa-1 . s-1)	> 1,04	1,83
Schimburi gazoase		
Pa, O_2 (mmHg)	100,0 ± 8,2	80,0

ori evoluează foarte lent; scăderea VEMS semnalează evoluția spre stadiul patent al bolii (VEMS ≤ sindrom obstructiv patent).

Bibliografie

1. **Duțu St, Jienescu Zoica,** Sensibilitatea unor teste funcționale pulmonare utilizate în studiul epidemiologic al BPOC. *Ftiziologia 1972, XXI: 495.*
2. **Duțu St,** Explorarea funcției pulmonare în bronhopneumopatie obstructivă cronică, *Med int 1970; 11: 1337.*
3. **Duțu St,** Sindromul de obstrucție a căilor aeriene, *ed. medicală, București, 1977.*
4. **Duțu St, Jienescu Zoica,** Ghid de investigații funcționale respiratorii, *Ed. medicală, București, 1984.*
5. **Forster R E, Du Bois A B, Briscoe W A, Fisher A B,** The Lung Physiologic Basis of Pulmonary Function Tests. *Third edition, year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1989.*
6. **Jienescu Zoica, Duțu St,** Curba flux-volum în sindromul obstructiv, *Ftiziologia 1973; XXII: 55.*
7. **Macklem P T, Mead J,** Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter, *J appl Physiol 1967; 22: 395.*
8. **Macklem P T, Proctor D F, Hogg J C,** The stability of peripheral airways, *Respir Physiol 1970; 8: 191.*
9. **Otis A B, Mc Kerrow C B, Bartlett R A, Mead J, Mc Ilroy M B, Selverstone M J, Radford E P Jr,** Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation, *J appl Physiol 1956; 8: 427.*
10. **Sadoul P,** Maladies chroniques des bronches, *Ed. Pil, Paris, 1982.*

Scanned with OKEN Scanner

Zaditen®
Asthma prophylactic and anti-allergic agent

Presentation
Ketotifen as the hydrogen fumarate.
Tablet SRO (slow release oral) 2 mg; *capsule* 1 mg; *tablet (scored)* 1 mg; *syrup* 0.2 mg/ml; *oral solution* (1 ml = 20 drops) 1 mg/ml.

Indications
- Long-term prevention of bronchial asthma (all forms, incl. mixed), allergic bronchitis, asthmatic symptoms associated with hay fever. Zaditen is not effective in aborting established attacks of asthma. In the prevention of bronchial asthma, it may take several weeks of treatment to achieve the full effect.
- Prevention and treatment of multisystem allergies, allergic rhinitis, allergic skin reactions.

Dosage
Adults: 1-2 mg b.i.d. with meals; in patients susceptible to sedation, start with 0,5 mg b.i.d., or 1 mg in the evening.
Children:
- aged 6 months to 3 years: 0.5 mg b.i.d. with meals
- above 3 years of age: 1 Zaditen SRO tablet in the evening, or 1 mg b.i.d. with meals.

See full product information.

Contraindications
Hypersensitivity to the drug.

Precautions
Never withdraw anti-asthmatic drugs already in use abruptly (see full product information); caution when driving vehicle or operating machinery; in patients receiving oral antidiabetic agents concomitantly, check thrombocyte counts (see full product information); in pregnancy and breast-feeding.

Interactions
CNS depressants, antihistamines, and alcohol (see full product information).

Side-effects
Sedation, occasionally CNS stimulation; dry mouth, dizziness, weight gain.

FULL PRODUCT INFORMATION AVAILABLE FROM SANDOZ PHARMA Ltd.

DIRECT COUNTRIES GROUP, BASLE, SWITZERLAND

Redactor: CONSTANTA CIOCAN

Scanned with OKEN Scanner

A XIV-a Conferință Națională de Pneumoftiziologie. Masă rotundă: Chimioterapia supurațiilor bronhopulmonare

MODERATOR: CONF.O.BERCEA
PARTICIPANȚI: DR. J.BITTNER ¦ PROF. FL.CĂRUNTU ¦ DR. DOMNICA CHIOTAN *; BIOL. CORNELIA DIACONESCU *; DR. P.GALBENU *; DR. FL.MIHĂLȚAN *; DR. OLIMPIA NICOLAESCU § DR. C.POPESCU § CONF. P.STOICESCU *

Introducere

Moderator: *subiectul fiind greu de epuizat în timpul pe care îl avem la dispoziție, ne propunem să abordăm în mod selectiv aspectele reprezentînd fie achiziții și orientări noi ale domeniului, fie preocupări de interes practic pentru specialiștii noștri. Nu ne vom ocupa de unele entități etiologice mai rar întîlnite, ca cele parazitare și fungice, concentrîndu-ne atenția asupra supurațiilor bacteriene, cu pondere majoră în patologia supurativă bronhopulmonară. Planul nostru prevede ca punct preliminar recapitularea premiselor chimioterapiei supurațiilor bronhopulmonare, cu referințe la triada germen-gazdă-medicament, respectiv la aspectele bacteriologice corelate cu problematica chimioterapiei antimicrobiene.*

În continuare, vom aborda tema tratamentului supurațiilor cu germeni anaerobi. Tratarea separată a acestei subteme este justificată de faptul că, în ultimii 10–15 ani, patologia infecțioasă anaerobă a fost reconsiderată, ponderea ei în sfera supurațiior bronhopulmonare dovedindu-se apreciabilă. Specificul bacteriologic al problemei, natura oportunistă a infecțiilor din acest grup, arsenalul antibiotic modern și dificultățile pe care acesta le creează (selecție, eficacitate, efecte adverse, cost), tactica terapeutică optimală și rezultatele obținute vor fi prezentate succesiv, luîndu-se drept prototip tratamentul abceselor pulmonare primitive.

Ultima subtemă va fi consacrată supurațiilor cu germeni aerobi. La acest punct s-a acordat prioritate supurațiilor bronșice (exacerbări supurative ale bronșitelor cronice și supurații bronșectazice), a căror asistență specializată revine în practică mai ales pneumologilor, renunțîndu-se la abordarea altor entități morbide ca pneumoniile necrotice (abcedate) cu stafilococi, enterobacterii, bacili piocianici, ș.a. mai frecvent întîlnite în serviciile de boli infecțioase, ATI ș.a. Incepem, așadar, discuția noastră, cu punctul "Premise ținînd de germen".

Premise ținînd de germen

P. Stoicescu: în majoritatea supurațiilor bronhopulmonare, sursa de infecție este reprezentată de flora bacteriană ce colonizează în mod normal orofaringele (floră "autohtonă" sau "indigenă"). Raporturile acestei flore cu gazda sînt de comensalism, noțiune care implică absența de prejudicii pentru ambii parteneri. O bună parte din speciile bacteriene autohtone sînt constant nepatogene (saprofite), în timp ce altele aparțin categoriei germenilor oportuniști (potențial patogeni), capabili să provoace îmbolnăviri atunci cînd apar deficiențe ale apărării organismului gazdă.

Tractul respirator subglotic este practic steril, și aceasta în ciuda vehiculării permanente prin căile aero-digestive superioare a aerului ventilat și alimentelor, ambele purtătoare de microorganisme. Aceasta ilustrează acțiunea foarte eficace a sistemului apărării bronhopulmonare, care elimină sau neutralizează rapid germenii inhalați. Prin contrast, abundența microflorei orofaringiene normale este remarcabilă (în salivă există pînă la 10 la puterea 8—10 la puterea 9/ml bacterii aerobe și un număr egal sau, de regulă, mai mare de bacterii anaerobe).

De subliniat este faptul că, din marele număr de specii microbiene care populează biosfera, cele care s-au integrat, total sau parțial, în ecosistemul organismului

*Institutul de pneumoftiziologie
† Institutul dr. Cantacuzino
‡ U.M.F.—București
§ Spitalul de pneumoftiziologie Șerban-Vodă—București)

Scanned with OKEN Scanner

uman sînt relativ puține. Spectrul acestor specii prezintă totuși anumite diferențe interindividuale dar, la același individ, el apare ca surprinzător de stabil.

Compoziția și echilibrul florei normale par să fie determinate de un complex de factori din care cei mai bine cunoscuți sînt habitatul fizico-chimic local (potențial de oxido-reducere, substanțe nutritive), fenomenele de interferență bacteriană (antagonism sau simbioză) și aderența selectivă a anumitor specii la epiteliile regionale.

Să menționăm în sfîrșit faptul că acest echilibru poate fi relativ ușor perturbat prin influențe morbide (deficite de apărare ale gazdei) și/sau iatrogene (antibioterapie, imunodepresie terapeutică, ofertă exogenă de germeni nosocomiali).

Rezultatul poate fi o simplă "colonizare anormală" manifestată exclusiv prin prezența germenilor în zone normal sterile (de exemplu în trahee și bronhii) sau prin schimbarea spectrului bacterian în favoarea speciilor cu potențial agresiv crescut (Gram-negativi, stafilococi, anaerobi). Adesea însă survine o infecție respiratorie patentă cu tablou clinic și paraclinic complet.

Modelul patogenic schițat anterior sus este caracteristic și pentru majoritatea supurațiilor bronhopulmonare.

Cornelia Diaconescu: speciile bacteriene aerobe izolate din saliva indivizilor normali sînt redate în tabelul I.

Flora saprofită	streptococi viridans, Neiseria catharalis, Corynebacterii ("difteroizi"), stafilococi, anaerobi;
Flora oportunistă	Haemophylus influenzae, Str. pneumoniae, Str. pyogenes, stafilococi, Branhamella cattharalis, anaerobi, fungi, protozoare.

Tabelul I: Microflora normală a orofaringelui uman (specii principale)

În timp ce speciile saprofite sînt cvasiconstant prezente ("floră salivară"), frecvența izolării celor oportuniste prezintă variații considerabile. Astfel H.influenzae și Str.pneumoniae pot fi izolați la 10–50 % și respectiv 20–40 % din normali, iar enterobacteriile numai la 1–5 %.

Să reținem pe de-o parte poziția prioritară a hemofililor și pneumococilor comensali ca surse potențiale de infecție pentru tractul respirator, iar pe de altă parte frecvența mai redusă a speciilor generatoare de infecții respiratorii severe (enterobacterii, stafilococi patogeni).

Colonizarea anormală a căilor aeriene subglotice cu hemofili și/sau pneumococi se întîlnește frecvent în bronșitele cronice (apărare locală deficitară), iar la bolnavii internați pentru boli severe, mediul nosocomial și unele măsuri terapeutice favorizează colonizarea, de asemenea normală, a orofaringelui cu oportuniști "neobișnuiți" (Gram-negativi, stafilococi).

J.Bittner: microflora normală anaerobă a orofaringelui depășește ca densitate de 3–5 ori pe cea aerobă, atingînd în salivă și plăcile dentare 10 la puterea 8—10 la puterea 9/g. Germenii în cauză sînt anaerobi nesporulați aparținînd germenilor Actinomyces, Arachnia, Propionibacterium, Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococus, Veillonela.

Cele mai mari densități bacteriene sînt atinse în șanțurile gingivale, criptele amigdaliene și mai ales în plăcile dentare, constituite din bacterii și produsele lor, înglobate într-o matrice nemineralizată. Aceste zone, pentru care anaerobii manifestă o aderență selectivă, se caracterizează printr-un potențial de oxido-reducere scăzut sau foarte scăzut, care favorizează anaerobioza.

Mediul buco-dentar și laringian reprezintă deci un important rezervor de bacterii anaerobe și, implicit, o sursă potențială de infecții bronhopulmonare. Cantitativ, importanța acestei surse poate crește considerabil în caz de igienă dentară deficitară și de odonto- și/sau paraodontopatii.

Principalul depozit de comensali anaerobi al organismului normal este însă colonul, unde densitatea globală a microorganismelor depășește 10 la puterea 11/g, iar anaerobii sînt de 100–1000 ori mai numeroși decît aerobii. Grupurile Bacteroides, Fusobacterium și Clostridium sînt cele mai importante. In condiții patologice, anaerobii de proveniență colică pot ajunge prin diseminare hematogenă în plămîni. Este cazul abceselor pulmonare metastatice întîlnite în perforațiile digestive, avorturile septice ș.a.

Premise ținînd de gazdă

Moderator: *la acest punct două aspecte ne vor reține atenția, ambele cu implicații terapeutice. Este vorba mai întîi de factori care duc la ruperea echilibrului dintre gazdă și microflora oportunistă autohtonă, respectiv de carențele accidentale sau de durată ale apărării macroorganismului; și, în al doilea rînd, de particularitățile morfopatologice ale leziunilor pe care urmează să le tratăm.*

Olimpia Nicolaescu: la persoanele cu apărare bronhopulmonară intactă, microorganismele ce ajung în zona sterilă a tractului respirator sînt rapid eliminate

Scanned with OKEN Scanner

prin epurare muco-ciliară ("escalatorul muco-ciliar"), tuse sau strănut și/sau neutralizate de aparatul fagocitar (neutrofile, macrofage) și factori umorali (Ig A secretorie, lizozim, transferină).

Perturbarea mecanismelor menționate poate deschide drumul infecțiilor bronhopulmonare, inclusiv al celor date de bacteriile potențial patogene din microflora orofaringiană normală.

Defecte ale apărării locale, în special ale epurării muco-ciliare și ale fagocitozei, apar—de exemplu—în infecțiile cu virusuri bronhotrope, în stările inflamatorii cronice ale mucoasei bronșice (bronșită cronică, bronșectazii), mucoviscidoză, poluare atmosferică excesivă sau stenoze bronșice de diferite etiologii, inclusiv neoplazice.

Efecte imunodepresoare generale, cu răsunet asupra rezistenței locale la infecții, pot avea o gamă largă de boli și condiții morbide, ca: etilismul cronic, unele hipovitaminoze, malnutriția, diabetul, bolile cronice severe (hepato- nefro- și cardiopatii), cancerele avansate, hemopatiile maligne, precum și deficitele imune ereditare sau dobîndite. La acestea s-au adăugat, în ultimele decenii, imunodepresiile iatrogene (corticoterapie, citostatice, imunodepresoare). Ca factori agravanți intervin foarte frecvent tabagismul și vîrsta înaintată. In supurațiile cu germeni anaerobi se adaugă, ca element patogenic particular, aspirația particulelor infectante din spațiul orofaringian, prin perturbarea mecanismelor tusei și deglutiției în stările de inconștiență (anestezie, comă, ebrietate), paraliziile laringiene, tumorile sau bolile esofagiene, neuropatiile cu tulburări de deglutiție, vărsăturile incoercibile ș.a.

P.Galbenu: în supurațiile parenchimului pulmonar (abcese pulmonare sau supurații difuze) aflate în fază acută, leziunile se caracterizează prin predominanța proceselor exsudative și necrotice de tip purulent, cu distrucție celular-tisulară și procese granulomatoase inegal dezvoltate și distribuite, cu un grad de fibroză incipientă.

Leziunile cronicizate, mai mult sau mai puțin stabilizate, se caracterizează prin diminuarea exsudatelor purulente, dezvoltarea granulomului vasculo-celular și a fibrozei, precum și unele modificări adiacente, ca atelectazie, pioscleroză, microabcese încapsulate, bronșiectazii, trombangeite etc.

Supurațiile netratate au anumite caracteristici morfologice, care traduc tendința evolutivă și distructivă a leziunilor. Ele constau în persistența proceselor exsudativ-necrotice și a microabceselor granulocitare, cavități cu procese supurative și granuloame parietale, persistența infiltratelor inflamatorii acute și subacute în pereții bronșici și bronhiolari și restructurări celular-fibrilare în țesutul pulmonar cu excluderea bonhiolelor și alveolelor.

În supurațiile tratate, în raport cu eficacitatea tratamentului aplicat, leziunile se stabilizează și involuează către vindecarea anatomică sau spre aspecte sclerogene inactive. Dintre modificările morfologice menționăm: resorbția exsudatelor prin mecanisme celulare și vasculo-limfatice, diseminarea focarelor supurative și organizarea fibrogranulomatoasă a exsudatelor, proliferarea locală histiocitară și fibroblastică și hiperproducția de colagen, extinsă adesea și perilezional.

Ca și în tuberculoză, abcesele pot evolua către vindecarea închisă prin deterjare completă, închiderea bronhiilor de drenaj, scleroză cu retracție și înlocuirea eventuală a cavității cu o cicatrice, sau către vindecarea deschisă prin deterjare cu menținerea permeabilității bronșice, persistența unei cavități reziduale cu perete fibros, uneori epitelizată.

Ineficiența terapeutică sau prelungirea nejustificată a tratamentului pot induce modificări morfologice nedorite ca: leziuni vasculare de tip sclerogen și obliterant, extinderea leziunilor granulativ-fibrotice și a sclerozei focale, cu sacrificarea morfofuncțională a unor porțiuni mari de parenchim pulmonar, procese imune și autoimune induse de antigene și autoantigene tisulare, care prin activare celulară și vasculară întrețin și uneori amplifică leziunile.

Pragul morfologic de eficacitate terapeutică este impus cu precădere de leziunile de tromboangeită și vasculită proliferativă obliterantă, care pe de o parte blochează pătrunderea în leziuni a antibioticelor, iar pe de altă parte încetinesc sau opresc activitatea resorbtivă, facilitînd evoluția granulativ-fibrotică. La aceasta se adaugă dezvoltarea piosclerozei ireductibile intra- și perilezionale, stadiu în care singurul tratament rațional este cel chirurgical.

Formele acute ale supurațiilor bronșice îmbracă aspecte variate: bronșită purulentă ulcero-necrotică sau putridă, bronșiolite purulente ulcero-necrotice sau obstructive. Leziuni supurative cu infiltrate granulocitare parietale și/sau intraluminale, cu sau fără abcedare, pot să apară și în procesele infecțioase acute din cursul bronșitelor cronice. De asemenea, bronșiectaziile sînt anomalii morfologice pe care se grefează supurații recurente, deseori severe, cu trăsături similare celor descrise anterior.

În absența tratamentului, sau cînd acesta este inadecvat ori tardiv instituit, are loc extinderea leziunilor bronșice cu distrucții parietale în profunzime. Cronicizarea acestora determină frecvent modificări fibroase importante cu stenoze, distorsiuni prin retracție, dilatații ș.a.

Să notăm în încheiere că leziunile supurative ale parenchimului și bronhiilor sînt frecvent asociate.

Scanned with OKEN Scanner

Premise ținînd de medicament

Em.Manolescu: o primă întrebare la care vom încerca să răspundem este dacă antibioticoterapia sistematică poate asigura concentrații active la nivelul unui abces pulmonar.

Teoretic, structura lezională a unui abces este puțin favorabilă pătrunderii medicamentelor, datorită peretelui puțin permeabil, caracterului avascular al colecției și posibilităților de inactivare locală a medicamentului de către substanțele inflamatorii din puroi. In practica terapeutică chimioterapia supurațiilor obține, totuși, cunoscutele succese.

Studii experimentale recente au fost făcute pe șoareci la care s-au provocat abcese septice prin inoculare cu B.fragilis și abcese sterile prin inoculare de conținut cecal autoclavat. Urmărindu-se la nivelul abcesului concentrațiile antibioticelor administrate sistemic, în doze comparabile cu cele folosite în terapia clinică, s-au obținut următoarele rezultate: (a) numeroase chimioterapice pătrund în abces, dar în concentrații în general mai reduse decît cele serice maxime (17–53 %) și aceasta indiferent de conținutul septic sau aseptic al acestuia; (b) vîrful de concentrație la nivelul abcesului este mai redus și mai tardiv decît cel seric, iar timpul de înjumătățire mai redus; (c) dintre medicamentele active asupra anaerobilor clindamicina atinge cele mai înalte concentrații intrafocale (50 % din cele serice), fapt explicat prin existența unui transport activ, realizat prin intermediul leucocitelor. Cu alte antibiotice, inclusiv cele active asupra B.fragilis, se obțin concentrații mai reduse, dar încă active, în puroiul abcesului pulmonar: moxalactam (27 %), metronidazol (25 %), cefoxitină (20 %), cloramfenicol (15–20 %), carbenicilină (3–5 %).

Cît despre inactivarea antibioticelor de către componentele exsudatului purulent, cercetările in vitro au arătat că efectul de inactivare este minim pentru clindamicină, moxalactam și cefoxitină și aceasta atît pentru exsudatele septice, cît și pentru cele aseptice, în timp ce în cazul metronidazolului și cloramfenicolului inactivarea este mai marcată în exsudatele septice. Pentru cloramfenicol intervine probabil acțiunea nitroreductazelor produse de B.fragilis. Inactivarea este însă masivă în cazul antibioticelor sensibile la acțiunea beta- lactamazelor bacteriene (exemplu: cefalotina).

Se poate conchide că, în concentrații mai reduse decît cele serice, antibioticele pot pătrunde în puroiul abceselor și că, deși parțial inactivate de produsele inflamatorii și enzimele bacteriene, ele pot să atingă local concentrații active. Putem presupune însă, ținînd seamă de o experiență clinică seculară, că drenajul prealabil al colecției purulente este un factor decisiv în valorificarea maximală a virtuților chimioterapiei. El se realizează spontan în abcesele pulmonare, dar este obligatoriu ca act terapeutic în empiemele pleurale.

Supurațiile cu germeni anaerobi

Moderator: *chimioterapia antimicrobiană fiind un tratament cu viză etiologică, eficacitatea sa este strîns legată de identitatea și chimiosensibilitatea agenților patogeni, în cazul de față bacteriile anaerobe. Punctul de vedere al bacteriologilor ne este, sub acest aspect, indispensabil.*

J.Bittner: bacteriile anaerobe sînt agenții etiologici ai abceselor pulmonare (forme tipice sau variante difuze pluriexcavate) și pneumoniilor de aspirație (85—100 % izolări din produsele patologice). Flora este frecvent prezentă și în bronșectaziile supurate (circa 50 %) și empiemele nechirurgicale (50—75 %).

Speciile izolate se recrutează de regulă dintre reprezentanții microflorei normale buco-dentare și faringiene, mai frecvente fiind cele din genurile Fusobacterium, Peptostreptococus, Bacteroides și Veillonella. La aproximativ 50 % din cazuri flora este strict anaerobă, iar în rest mixtă (aerobi + anaerobi). Flora anaerobă este de regulă polimicrobiană, asociind 1–3 specii sau mai multe.

Rolul etiologic al anaerobilor apare ca determinant, și aceasta chiar atunci cînd există și o floră aerobă asociată. In acest sens pledează eficacitatea monoterapiei cu clindamicină, metronidazol sau penicilină G la cazuri cu floră aerobă asociată, rezistentă la antibioticul administrat. In aceste situații, prezența aerobilor pare să fie o simplă colonizare anormală. Contribuția patogenă a componentei aerobe a florei nu poate fi însă exclusă la cazurile grave cu risc vital, mai ales apărute în mediul nosocomial.

În legătură cu chimiosensibilitatea germenilor anaerobi in vitro datele recente ale literaturii și propria noastră experiență pot fi astfel rezumate: grupa beta-lactaminelor (peniciline, cefalosporine, carbapenemi etc.) conține mai multe droguri active in vitro asupra germenilor anaerobi.

"Piatra de încercare" a activității lor este rezistența față de beta-lactamazele produse de speciile de Bacteroides, și în mod special de grupa B.fragilis. Sub acest aspect, Imipenemul (carbapenem) și preparatele ce asociază beta-lactamine cu inhibitori de beta-lactamaze *) se află în capul listei (100 % tulpini sensibile), urmate de aproape de carboxipeniciline (carbenicilină, ticarcilină), ureidopeniciline (azlocilină, mezlocilină) și piperazin-penicilină (piperacilină) (85–97 % tulpini sensibile). Toate aceste medicamente sînt

Scanned with OKEN Scanner

de asemenea foarte active asupra celorlalte grupuri de anaerobi izolați din supurațiile pulmonare (fusobacterii, peptostreptococi, Veillonela etc). Asupra acestor ultime grupuri este foarte activă in vitro penicilina G, ca și ampicilinele sau penicilina V, dar acțiunea lor asupra bacteroizilor este practic nulă. Mai slab active decît penicilina G sînt penicilinele "antistafilococice" (oxacilina, meticilina). De subliniat este și faptul că, in vitro, numai unele cefalosporine (Cefoxitin, Cefotetan, Moxalactam) includ în aspectul lor de activitate și grupul B.fragilis, în timp ce pentru altele, chiar din generația a treia (Cefotaxim, Cefoperazonă, Ceftriaxonă), datele literaturii sînt, sub acest aspect, discordante.

O activitate uniformă in vitro asupra cvasitotalității speciilor anaerobe, inclusiv B.fragilis, au Cloramfenicolul și derivatul acestuia Triamfenicolul. Foarte activ este de asemenea Metronidazolul care, cu excepția bacililor Gram-pozitivi nesporulați, din genurile Actinomices propionibacterium ș.a. (aprox. 40 % tulpini rezistente) acoperă întreaga gamă a speciilor anaerobe și, în plus, acționează in vitro sinergic cu penicilina G.

O mențiune specială merită Clindamicina, antibiotic cu spectru anaerob larg, la care peste 80–90 % din tulpinile de B.fragilis sînt sensibile. Mai puțin și mai neuniform active in vitro sînt tetraciclinele și, pentru unii autori, macrolidele. Ultimele, al căror principal reprezentant este eritromicina, par să fie subevaluate datorită tehnicilor necorespunzătoare de testare (Bittner). Total inactive sînt aminoglicozidele (toate !).

Să menționăm în sfîrșit că Rifampicina are in vitro o acțiune uniformă asupra anaerobilor patogeni, deși pînă în prezent nevalorificată terapeutic. Testarea in vitro a chimiosensibilității anaerobilor, ca și izolarea și identificarea lor prealabilă, sînt operații laborioase, exigente tehnic și costisitoare. În plus, rezultatul lor parvine clinicianului tîrziu, în raport cu nevoile practicii. La noi, și în multe alte țări, aceste examene nu se fac decît în laboratoare "de vîrf". Sputa expectorată este de altfel un produs total impropriu izolării și testării anaerobilor, iar metodele de recoltare care evită contaminarea orofaringiană și expunerea la oxigenul atmosferic (puncție transtraheală, puncție transtoracică, fibroscopie cu catetere "protejate") nu sînt de uz curent. In aceste condiții, sursa uzuală de informații privind chimiosensibilitatea germenilor anaerobi rămîn datele literaturii. In practica clinică se recurge relativ rar la antibiograma anaerobilor, chiar acolo unde există necesarul tehnic, în situații de excepție care vor fi menționate de clinicieni.

Datele prezentate se referă exclusiv la sensibilitatea bacteriilor in vitro, condiție necesară dar nu și suficientă a eficacității terapeutice care, cum se știe, depinde și de alți factori.

*) Amoxicilină + acid clavulanic (Augmentin), Ticarcilină + acid clavulanic (Claventin).

Moderator: *succesul chimioterapiei în infecțiile pulmonare cu germeni anaerobi presupune contactul intralezional al acestora cu concentrații bacteriostatice sau, preferabil, bactericide ale antibioticelor active în aceste infecții. La acest punct avem nevoie de cîteva detalii asupra aspectelor farmacologice ale problemei.*

Em. Manolescu: Penicilina G păstrează un loc important în chimioterapia infecțiilor cu anaerobi datorită toxicității reduse și costului convenabil, care permit administrarea ei în doze mari. La fel ca toate beta-lactaminele, acționează bactericid. Deși spectrul său de activitate pe anaerobi este larg, hiatusul reprezentat de B.fragilis și alte cîteva specii producătoare de beta-lactamază constituie un dezavantaj. Aceasta poate fi însă remediat prin asocierea cu alte medicamente active asupra acestor specii. Administrarea endovenoasă în doze mari (5–20 mil. ui) favorizează pătrunderea penicilinei G în leziunile necrotic- supurative slab irigate, ca și în secrețiile bronșice, și aceasta în ciuda timpului de înjumătățire scurt (30–60 min.). Penicilina V, ampicilina și amoxicilina nu prezintă, sub aspect farmacologic, avantaje față de penicilina G, cu excepția administrării orale. Dar, la doze echipotente, costul tratamentului se ridică, iar efectele adverse devin mai frecvente.

Metronidazolul are proprietăți farmacologice remarcabile: resorbție digestivă rapidă și importantă, difuziune tisulară și lezională excelente (inclusiv în puroiul abceselor), reacții adverse rare și controlabile. Acționează intens bactericid asupra tuturor anaerobilor, cu excepția bacililor Gram-negativi sporulați, de unde interesul asocierii sale cu penicilina. Toate aceste calități, plus costul redus, justifică larga lui utilizare terapeutică.

Cloramfenicolul, antibiotic bacteriostatic, este, sub aspectul spectrului larg de activitate și al proprietăților farmaceutice, un medicament antianaerob de elecție. Utilizarea lui limitată se explică prin toxicitatea hematologică, foarte rară dar redutabilă (aplazii medulare frecvent letale), imprevizibilă și uneori tardivă. Pentru acest motiv se recomandă în prezent înlocuirea lui cu Triamfenicolul, mai bine tolerat (rare citopenii, precoce, benigne și reversibile) și inactivat minimal în ficat.

Un alt antibiotic foarte activ asupra bacteriilor anaerobe este Clindamicina (derivat semisintetic al Lincomicinei), cu o penetrație excelentă în abcese (50 % din concentrația serică) și cu spectrul larg de activitate. Toxicitatea sa relativ redusă include totuși riscul colitei pseudomembranoase, accident rar, dar sever. In

Scanned with OKEN Scanner

plus, costul ei este destul de ridicat. Dintre cefalosporinele generației a doua, Cefoxitina se administrează exclusiv parenteral, difuzează bine în ariile necrotice, are un spectru anaerob larg, iar reacțiile adverse sînt relativ rare. Calități similare au și Cefotetanul și Moxalactamul (generația a treia). Restul cefalosporinelor fie că nu au avantaje față de penicilină (prima generație), fie că au o activitate inconstantă față de B.fragilis. De menționat este și costul mai ridicat al Cefalosporinelor.

Bine tolerate, cu însușiri potrivite terapiei supurațiilor și spectru de activitate larg sau foarte larg, sînt beta-lactamii din familiile carboxipenicilinelor (carbenicilină, ticarcilină), ureidopenicilinelor (azlocilină, mezlocilină) și, mai ales, carbapenemilor (imipenem). Costul lor ridicat, mai ales la dozele mari, reclamate de supurații, face din ele medicamente "de lux", rezervate cazurilor grave.

Ar mai fi de subliniat că, în terapia proceselor supurativ- necrotice, subdozajul medicamentelor dezavantajează farmacocinetica acestora, iar supradozajul expune la efecte secundare adverse. In ambele situații rezultatul terapeutic poate fi compromis.

Fl.Căruntu: cloramfenicolul este un antibiotic a cărui utilizare este mereu mai restrînsă în prezent, deoarece deși are unele proprietăți avantajoase, prezintă și unele dezavantaje printre care efectele adverse hematologice sînt pe primul plan. Cel mai frecvent are loc o inhibiție medulară reversibilă, tradusă prin citopenii unice sau combinate. Acest efect este proporțional cu doza zilnică și, mai puțin demonstrat, cu durata terapiei. Al doilea accident, foarte rar, dar aproape totdeauna ireversibil, este anemia aplastică, al cărei mecanism rămîne obscur ("idiosincrazie" independentă de doză și durata terapiei) și care poate să apară la săptămîni sau luni după terminarea terapiei antimicrobiene.

Dintre avantajele cloramfenicolului, care l-ar face atractiv în terapia supurațiilor pulmonare, sînt în primul rînd proprietățile sale antimicrobiene: acțiunea largă asupra majorității anaerobilor (dar cu efect doar bacteriostatic), acțiunea (slabă și inconstantă) asupra unora din bacilii Gram-negativi aerobi enterali, "coliformi", eficacitate pe micoplasme și chlamidii, care pot fi asociate în supurațiile pulmonare, pe H.influenzae, Str.pneumoniae și pe unii stafilococi. Alte avantaje sînt: buna resorbție la administrarea orală, care face inutile injecțiile, costul rezonabil și disponibilitatea pe piața națională. Indicațiile sale în terapia supurațiilor pulmonare se limitează doar la: intoleranța la alte antibiotice active asupra anaerobilor sau lipsa acestor medicamente (metronidazol, clindamicină, lincomicină, cefoxitină, imipenem, ampicilină + acid clavulanic). Forma sa injectabilă (hemisuccinatul de cloramfenicol) se aplică doar intravenos și numai pe perioade scurte, în caz de toleranță digestivă necorespunzătoare.

Moderator: *stabilirea conduitei terapeutice și finalizarea ei revine clinicianului. In practică, aceasta instituie tratamentul "de primă intenție" al infecțiilor respiratorii, inclusiv cele supurative, fără examen bacteriologic prealabil. Este un tratament "empiric", bazat pe datele furnizate de cercetările acumulate în acest domeniu și pe experiența proprie. Cel mai bine plasat pentru a ne clarifica justificările acestui gen de tratament este, fără îndoială, infecționistul.*

Fl.Căruntu: în tratamentul infecțiilor respiratorii, inclusiv cel al supurațiilor, opțiunea pentru un anumit medicament ar trebui făcută pe baza izolării microbilor și studierii chimiosensibilității lor in vitro. Acest mod ideal de abordare a conduitei terapeutice bazat pe criterii științifice este însă greu realizabil în practică. Se știe cît de dificilă este recoltarea unei spute necontaminate cu microflora orofaringiană normală. Din acest motiv selecția antibioticelor se face de cele mai multe ori empiric, bazîndu-ne pe datele literaturii și experiența clinică proprie privind germenii cei mai probabil implicați în etiologia bolii pe care urmează să o tratăm și chimiosensibilitatea acestora.

Cultura și antibiograma bacteriilor din spută întîmpină mari dificultăți, metodele de evitare sau de eliminare a contaminării orofaringiene a produselor inflamatorii provenite din plămîn și bronhii (puncție transtraheală, fibrobronhoscopie cu catetere telescopice "protejate" sau chiar "spălarea sputei") fiind metode exigente și neintrate în practica de rutină.

Examenul microscopic al sputei (frotiu colorat Gram), interpretate de microbiolog în colaborare cu clinicianul, rămîne însă în practică cea mai valoroasă metodă și totodată cea mai simplă.

Supurațiile pulmonare primitive sînt practic totdeauna polimicrobiene, incluzînd aproape inevitabil bacterii anaerobe. Pentru a putea afirma, cu mici șanse de eroare, o anumită etiologie este necesar ca să vedem pe frotiu o mare cantitate de bacterii de un anumit aspect microscopic, net preponderente (de exemplu: stafilococi, bacili Gram-pozitivi de aspect cărbunos, levuri, micelii, bacili acido-alcoolorezistenți ș.a.). Prin contrast, interpretarea culturilor din spută este mult mai delicată și supusă erorilor.

Moderator: *în cazul particular al supurațiilor pulmonare cu germeni anaerobi, tratamentul empiric este nu numai o conduită de necesitate, dar și una rațională, legitimată—cum se va vedea — de rezultatele obținute.*

Scanned with OKEN Scanner

Lipsa investigației bacteriologice privind germenii anaerobi, reclamă însă un diagnostic exact al etiologiei bacteriene anaerobe a bolii, diagnostic care în practică se stabilește pe baza contextului radio-clinic, corect evaluat și atunci cînd este posibil consolidat, prin microscopia sputei (floră bogată, polimorfă, Gram-pozitivă și Gram-negativă, uneori cu morfologie caracteristică) și, eventual, cu rezultatul contrastant al culturilor în aerobioză (creștere săracă și/sau neconcordantă cu frotiul).

În al doilea rînd, este necesară o bună cunoaștere teoretică (datele literaturii, cu precădere din zona geografică și teritoriul în care se lucrează) a florei bacteriene obișnuit implicată etiologic în supurațiile pulmonare și, mai ales, a chimiosensibilității lor.

În sfîrșit, trebuie bine cunoscute însușirile antibioticelor ce urmează a fi folosite, inclusiv costul lor. Cu aceste observații putem trece la problema centrală a tacticei terapeutice.

Tactica terapeutică

Fl. Mihălțan: ca principiu, vom prefera antibioticele cu spectru larg de activitate asupra anaerobilor, cît mai puțin toxice, cu bună difuziune în ariile lezionale necrotice, accesibile sub aspectul costului și, în sfîrșit, disponibile la noi în țară. Cele cu acțiune bactericidă vor avea prioritate în cazurile grave, cu apărare antiinfecțioasă compromisă. La fel ca în majoritatea infecțiilor netuberculoase, monoterapia antibiotică este suficientă în cazurile comune. Asocierile sînt indicate totuși deseori, fie pentru a compensa prin complementaritate "hiatus"-urile din activitatea anumitor medicamente (exemplu: penicilină + metronidazol), fie pentru a acoperi și flora aerobă, în infecțiile grave.

Experiența a arătat că, în formele comune de supurații cu germeni anaerobi, penicilina G administrată în doze mari (10–20 milioane U.I./zi) rămîne un antibiotic de elecție. Monoterapia cu doze mari de penicilină s-a dovedit eficace, pe serii mari de bolnavi, la cel puțin 80 % din cazuri. O experiență valoroasă există, în acest domeniu, și în țara noastră (Pîrvulescu și colab.). Posologia penicilinei are mai multe variante, cu rezultate practic echivalente: fracționată în 2–4 injecții intramusculare pe zi, perfuzii intravenoase de 2–3 ori pe zi sau chiar o singură dată pe zi și, în sfîrșit, combinarea perfuziilor intravenoase cu injecțiile intramusculare.

Alternative în caz de alergie la penicilină, efecte adverse sau eșec al terapiei de atac pot fi: Cloramfenicolul (intravenos sau peroral 1 g la 6 ore) sau, preferabil, Tiamfenicolul (intravenos 3 g/zi în două injecții). Clindamicina (intravenos 600 mg la 6 ore sau 900 mg la 8 ore) sau Lincomicină (intravenos, 600 mg la 8 ore), Cefoxitin (intravenos 1–2 g la 4–6 ore), Piperacilin (intravenos 3–4 g la 4–6 ore), Metronidazol (intravenos sau peroral 2 g/zi) ș.a.

Mai recent au apărut unele rezerve față de monoterapia cu penicilină sau cu Metronidazol, și anume: (1) Dinamica penicilinorezistenței anaerobilor pare să fie, în ultimii ani, în creștere; în afara grupului B.fragilis, au fost semnalate mai multe specii de B.nonfragilis, Fusobacterium și Clostridium, frecvent producătoare de beta-lactamaze, specii care pot fi izolate la 15–25 % din cazurile de abces pulmonar. (2) Clindamicina, activă și asupra B.fragilis, pare a fi semnificativ mai eficace în aplicarea clinică decît penicilina G. (3) Metronidazolul este inactiv asupra bacililor anaerobi Gram-pozitivi nesporulați (Propionibacterium ș.a.). (4) Experimentarea clinică a monoterapiei cu Metronidazol a dat rezultate nesatisfăcătoare. Aceste rezerve au incitat la prudență față de monoterapia cu penicilină sau cu Metronidazol, mai ales în cazurile grave. Asociate însă, cele două medicamente își completează reciproc spectrul de activitate in vitro, iar pe germenii sensibili acționează sinergic. In plus, ambele medicamente sînt bine tolerate și au cost relativ redus. De unde tendința asocierii lor sistematice.

Indicațiile altor asocieri de antibiotice antianaerobe (Penicilină-Clindamicină, Clindamicină-Metronidazol, Cloramfenicol-Metronidazol ș.a.) nu sînt încă bine codificate pentru aplicare în practică.

În cazul infecțiilor nosocomiale și al celor de gravitate deosebită este indicată și acoperirea florei aerobe asociate și, în mod special, a "florei de spital" (Gram-negativi și stafilococi) adăugînd, de la caz la caz, oxacilină (stafilococi), aminoglicoside, cefalosporine sau chinolone (Gram-negativi). In asemenea cazuri își găsesc indicația și betalactaminele cu spectru larg sau "ultralarg" ce acoperă o gamă întinsă de specii anaerobe și aerobe (carboxi-,ureido-, și piperazin-peniciline, betalactamine / clavulanat sau sulbactam, imipenem).

Este important ca, în faza inițială a tratamentului, să se evite subdozajul medicamentelor, administrîndu-se, în limitele permise de toxicitatea fiecăruia din ele, doze mari. După 10–14 zile, aceste doze vor fi reduse, trecîndu-se eventual la o medicație orală.

Durata tratamentului va fi în medie de 3–6 săptămîni, criteriile eficacității acestuia fiind dispariția bronhoreii purulente și fetidității sputei, clarificarea opacităților radiologice, reducerea și deterjarea cavității, închiderea acesteia putînd întîrzia pînă la 1–2 luni sau chiar mai mult. Tratamentul se continuă pînă ce ameliorarea clinică și radiologică devine stabilă.

Există o serie de factori care influențează evoluția sub tratament, ca: rapiditatea instituirii antibioterapiei și selecția corespunzătoare a medicamentelor, eva-

Scanned with OKEN Scanner

cuarea promptă a empiemelor asociate sau, la nevoie, debridările chirurgicale, statusul general al bolnavilor, bolile asociate, extensia și severitatea procesului infecțios, starea mecanismelor de apărare, uneori influențate iatrogen (imunosupresoare, corticoizi). Si, în aceeași ordine de idei, să reamintim unele erori terapeutice încă frecvente în practică, și anume: subdozajul medicamentelor și durata scurtă a tratamentului (cu "decapitări" ale abceselor), aplicarea schemelor uzuale pentru infecțiile cu germeni aerobi (inclusiv folosirea inutilă a aminoglicozidelor), neasocierea la timp a drenajului colecțiilor purulente sau temporizarea excesivă a chirurgicalizării, după epuizarea metodelor medicale în circa 3 luni.

Fl.Căruntu: abcesele pulmonare și pneumoniile necrotice trebuie diferențiate în două categorii etiopatogenice. a) Abcesele pulmonare primare, aerogene, sînt produse prin aspirația florei orofaringiene și au, în consecință, practic constant o etiologie polimicrobiană, dominată de asocierea germenilor anaerobi (în general sensibili la penicilina G) cu bacili Gram-negativi enterali, preponderent Klebsiella, Enterobacter, P.aeruginosa. Examenul sputei este neconcludent și de obicei înșelător. In asemenea cazuri se optează pentru penicilina G asociată cu Metronidazol și, numai în caz de răspuns clinic nefavorabil, în cîteva zile se include o terapie contra bacililor Gram-negativi enterali aerobi (gentamicină, fluorochinolone). Această atitudine este justificată pentru că s-a constatat în diferite infecții mixte cu anaerobi și aerobi că atacarea cu succes a florei anaerobe duce și la rezolvarea infecției aerobe asociate prin relansarea favorabilă a reactivității organismului gazdă. b) Abcesele pulmonare secundare, hematogene sînt de fapt metastaze în cursul unor septicemii (endocardite, tromboflebite septice) și ca atare sînt de obicei monomicrobiene: stafilococi, streptococi, bacili enterali aerobi sau anaerobi. In aceste cazuri examinarea sputei poate da orientări foarte prețioase, nedepășite însă de explorările suplimentare ca hemoculturile, punctiile pleurale sau în diferite metastaze.

Moderator: *rezultatele chimioterapiei abceselor pulmonare ne vor fi prezentate de două servicii de specialitate din capitală.*

C. Popescu: în Spitalul de pneumoftiziologie, anume în Secția de pneumologie (supurații pulmonare), înființată în urmă cu peste 4 decenii, au fost internate de-a lungul timpului cîteva mii de cazuri de abcese pulmonare.

Din această experiență îndelungată putem afirma că această afecțiune, dacă este corect și la timp diagnosticată și tratată, este vindecabilă în toate cazurile. Intîrzierea diagnosticului și un tratament inițial necorespunzător cu antibiotice (doze insuficiente, alegere neindicată, tratament tardiv etc.) duce la agravarea bolii, la prelungirea tratamentului și la o vindecare cu sechele parenchimatoase și bronșice. De asemenea, cazurile rare de eșecuri ale tratamentului corect administrat, precum și letalitatea sînt datorate, în marea majoritate a cazurilor, unor boli asociate grave (insuficiențe cardiace decompensate, insuficiențe renale severe, neoplasme în alte organe etc.).

Foarte rar s-au înregistrat decese din cauza unor hemoptizii fulgerătoare la bolnavi la care abcesul pulmonar era situat în apropierea trunchiurilor vasculare importante din zona hilului. In sfîrșit, evoluțiile prelungite sau complicate (rare) au în general următoarele cauze: de origine mecanică (dificultăți de drenaj); legate de teren (imunodeficiențe); legate de rezistența germenului la antibiotice.

Un tratament corect administrat dă următoarele rezultate:

clinic apirexie stabilă, dispariția semnelor funcționale și fizice;

laborator număr de leucocite și VSH normale;

radiologic restitutio ad integrum sau cicatrice liniare stelare (stabile în timp) sau cavitate reziduală.

Pe cazurile noastre în număr de 150 de bolnavi cu abcese pulmonare tratați în ultimii 22 ani s-au obținut vindecări în 96 % din cazuri. In ultimii ani rareori am mai înregistrat, ca rezultate la distanță, cavități reziduale persistente cu mic nivel de lichid (abces pulmonar cronic) și pioscleroze pulmonare.In tratamentul inițial s-au folosit beta-lactaminele (perfuziile cu penicilină mai ales), cloramfenicolul și, în ultimii ani, metronidazolul și lincomicină. Celelalte antibiotice au fost folosite ca terapie de releu. De remarcat utilizarea unei game din ce în ce mai mari de antibiotice în funcție de apariția lor mai recentă. Durata medie de spitalizare, pînă la obținerea rezultatelor favorabile, a fost de 49,2 zile. Precizăm că tratamentul unui abces pulmonar trebuie completat cu: drenajul supurației (postural, bronhoaspirație, puncții pleurale evacuatorii), hidratare, expectorante, fluidifiante, bronhodilatatoare (dacă este cazul), tratarea focarelor primare de infecție (dentare, ORL, ginecologie etc.), tratamentul bolilor asociate (diabet, ORL, anemie, cardiopatii decompensate etc.). (Exemplificările radiologice ale diferitelor forme clinice și evolutive de abcese pulmonare s-au efectuat prin proiecția a 42 de diapozitive).

Domnica Chiotan: în intervalul 1979–1991 s-au internat în secțiile clinice ale Institutului de pneumoftiziologie 224 de cazuri de abces pulmonar. In cele

Scanned with OKEN Scanner

ce urmează ne vom referi la un lot mai restrîns de 103 cazuri, tratate în 1984–1990, interval în care metodologiile diagnosticului și tratamentului au înregistrat un salt calitativ, apropiindu-se mai mult de standardele mondiale. Din aceste cazuri 84 (81,4 %) au fost tratate cu penicilină asociată sau nu cu alte antibiotice. Penicilina a fost administrată în perfuzie endovenoasă cu doze variind între 5 și 20 mil U.I./zi și în majoritatea cazurilor (72 din 84) a fost asociată cu Metronidazol (2 g/zi peroral sau 0,5–1 g intravenos). Asocierea amintită a constituit, de regulă, formula adoptată pentru faza inițială, "de atac", a tratamentului, în continuare recurgîndu-se și la alte medicamente (cloramfenicol, ampicilină, eritromocină ș.a.).

Durata medie a tratamentului a fost de 44 de zile. 13 cazuri (13 %) au făcut tratamente mai scurte de 21 de zile (aici sînt incluse și unele externări premature, cu sau fără aviz medical). Succese terapeutice (vindecare clinică cu sau fără persistența de imagini radiologice stabile) s-au obținut la 81 % din cazuri, rezultate incomplete la 15 % din cazuri, în majoritate (60 %) cu durată de internare prea scurtă. La 2 cazuri (2 %) rezultatul a fost nesatisfăcător, iar 33 de cazuri (2,9 %) au decedat. La 21 de cazuri, asocierea penicilină — Metronidazol a fost administrată în priză zilnică unică cel puțin în faza inițială de circa 2 săptămîni, în timp ce la restul cazurilor, care au primit asocieri ale penicilinei, dozajul a fost fracționat în 2–4 prize pe zi, fracționarea fiind aplicată de regulă numai partenerului sau partenerilor penicilinei. In grupul bolnavilor tratați cu prize zilnice unice de medicamente s-au obținut 90,4 % succese terapeutice față de 85,7 % pentru cel cu dozaj fracționat. Desigur că numărul mic al cazurilor și caracterul retrospectiv al datelor nu permit concluzii ferme, dar justifică pentru viitor aprofundarea problemei chimioterapiei discontinue în supurațiile pulmonare.

Putem conchide că tratamentul antibiotic corect al abceselor pulmonare, folosind de preferință asocierea penicilină — Metronidazol, asigură o rată înaltă de succese terapeutice, depășind pe materialul nostru 80 % din cazuri. Dacă ținem seamă de faptul că majoritatea celor 15 % rezultate insuficiente s-au înregistrat la bolnavi cu externări premature, se poate presupune că potențialul curativ al tratamentelor aplicate se apropie de sau depășește 90 %. Administrată în priză zilnică unică, această asociere a dat pe un număr redus de cazuri rezultate încurajatoare.

Moderator: *după cum s-a putut vedea, experiența celor două spitale (Șerban Vodă și Filaret) este pe deplin concordantă. Ea atestă potențialul curativ foarte ridicat al chimioterapiei actuale a abceselor pulmonare și în mod special al asocierii penicilină-Metronidazol și atrage atenția asupra unor erori încă frecvent întîlnite în practică, erori cu consecințe nedorite asupra rezultatului terapeutic.*

În sfîrșit, micul lot de cazuri de la Institutul de pneumoftiziologie, prin administrarea medicației în priză unică, pune problema efectului postantibiotic la bacteriile anaerobe și, pe un plan mai general, pe cea a chimioterapiei intermitente (discontinue) în infecțiile respiratorii netuberculoase.

Fl. Căruntu: de la introducerea chimioterapiei infecțiilor și pînă în prezent se consideră, clasic, drept necesară menținerea continuă a unor concentrații serice sau tisulare de antibiotice superioare concentrațiilor minime inhibitorii sau bactericide pentru bacteriile vizate terapeutic. In acest scop, medicamentele se administrează fracționat, la intervale mici (2–6 ore) sau chiar, uneori, prin perfuzii continue. Din 1977 am început reconsiderarea teoretică și practică a acestei dogme, introducînd cu succes, fapt verificat clinic de mulți ani, terapia antimicrobiană cu antibiotice cu timp de înjumătățire scurt, administrate în numai două prize în 24 de ore. Tratamentul a fost aplicat în infecțiile acute severe (pneumonii), meningite, septicemii, endocardite), ca și în cele mai puțin severe (angine, infecții urinare, biliare, ale părților moi etc.). In infecțiile cu bacterii cu multiplicare lentă (tuberculoză) sau infecțiile prelungite (supurațiile pulmonare), ca și în cazul utilizării antibioticelor cu timp de înjumătățire prelungit (aminoglicozide, ceftriacsonă), tratamentul discontinuu a fost, bineînțeles, adoptat mai de mult și răspîndit din ce în ce mai larg, dar fără să se treacă la extinderea lui și în domeniul infecțiilor acute și al antibioticelor cu timp de înjumătățire scurt.

Terapia antimicrobiană discontinuă s-a bazat pe cîteva argumente, îmbogățite de-a lungul anilor:

1. Efectul postantibiotic (PAE) și cel postantibiotic leucocitar (PALE) constau în menținerea în nereplicare și fagocitarea facilitată a bacteriilor supraviețuitoare și încă viabile, după eliminarea antibioticului din organism.

2. Antibioticele cu acțiune bactericidă de tip degenerativ (beta-lactaminele ș.a.) acționează doar în perioada de replicare bacteriană, prezența continuă a antibioticului fiind inutilă.

3. Bacteriile persistente ("persisteri", forme L, sferoplaști, trofoplaști) nu sînt ucise nici de contactul continuu cu antibioticele, deși ele continuă să rămînă chimiosensibile.

4. Cele mai multe bacterii persistente își reiau replicarea, chiar sub antibiotic după 5–6 ore de contact cu acesta (fenomenul tailing).

Scanned with OKEN Scanner

5. Bactericidia are loc deseori după un contact scurt cu antibioticul, mai ales la aminoglicozide, prelungirea acestuia fiind în bună măsură inutilă în continuare.

6. Concentrații subinhibitorii (mai mici de 2–30 ori decît CMI !) influențează adesea favorabil controlul infecției.

În fața acestor argumente, recomandăm să se aplice tratamentul antimicrobian discontinuu la bolnavii cu supurații pulmonare care nu sînt profund imunodeprimați (foarte neutropenici, foarte denutriți, hipogammaglobulinemici, neoplazici, bolnavi aflați sub tratament citostatic, corticosteroid, ionizant etc.). Penicilina se va injecta de preferință intravenos în bolus (în 3–5 minute), la 12 ore interval, în doze de circa 2.000.000 U.I. pe injecție , Metronidazolul se va administra peroral (750 mg la 12 ore), iar gentamicina se va administra intravenos, într-o singură doză de 80 mg/24 ore. Se va trece la un tratament continuu, cu administrări de antibiotic la intervale mai mici, numai dacă răspunsul clinic nu survine în cîteva zile.

Supurații cu germeni aerobi

Moderator: *conform planului schițat la începutul dicuțiilor, abordăm acum problema supurațiilor bronșice, începînd cu cea a exacerbărilor bronșitelor cronice. Aceste exacerbări sînt de regulă caracterizate prin purulența sputei, asociată cu o densitate crescută a bacteriilor oportuniste în secrețiile eliminate. In practica de rutină le tratăm sistematic cu antibiotice. Este aceasta o conduită justificată?*

P. Stoicescu: răspunsul corect la această întrebare este, potrivit majorității părerilor afirmativ. Nu este mai puțin adevărat că în acest domeniu există și alte poziții. Adversarii chimioterapiei sistematice invocă următoarele argumente: (1) La bronșiticii cronici tractul bronșic, normal steril, este frecvent colonizat cu microflora orofaringiană autohtonă, datorită apărării locale deficitare, și aceasta chiar în fazele stabile ale bolii (cu spută mucoidă). (2) Nu toate exacerbările bronșitelor cronice sînt de etiologie bacteriană, deși majoritatea lor se însoțesc de un proces de "hipercolonizare" bacteriană, însoțit de virajul sputei spre purulență, proces care este mai degrabă un efect colateral al exacerbării și nu o infecție patentă. (3) Experimentele clinice controlate, relativ puține la număr, care au testat efectul antibioterapiei comparativ cu administrarea unui placebo la bolnavii din această categorie au arătat că beneficiarul este fie nedemonstrabil, fie marginal. O ultimă lucrare din această categorie (Anthonisch et al., 1988), favorabilă antibioterapiei nu este nici ea scutită de critici. Obiecțiile opuse acestor argumente au fost: (1) Granița dintre colonizarea anormală și infecție este deseori greu de fixat. (2) Exacerbările acute sînt frecvent însoțite de semne de infecție bacteriană (febră, leucocitoză sangvină, VSH crescută), de răspuns serologie specific (de ex: anticorpi anti H.influenzae) și, uneori, de condensări parenchimatoase (pneumonie). (3) Agravarea tusei, expectorației, ca și vîscozitatea secreției mucopurulente constituie surse de disconfort subiectiv, care pot fi eliminate sau ameliorate prin tratament. (4) In cazurile avansate, cu sindrom obstructiv sever, exacerbarea bronșitei poate contribui la precipitarea insuficienței respiratorii.

După cum se vede, chimioterapia nu a ajuns în acest domeniu în stadiul unei sistematizări clare a indicațiilor. Este posibil ca tratamentul antibiotic sistematic să înglobeze și unele cazuri la care aportul acestuia să fie semnificativ, după cum experiența clinică arată că, în numeroase alte cazuri, includerea în planul terapeutic este pe deplin justificată. Pînă cînd noi cercetări vor elucida aceste probleme, rămîne o sarcină a clinicianului de a stabili, la cazul individual, dacă antibioterapia este indicată, facultativă sau inutilă.

Moderator: *tratamentul "de primă intenție" are și în aceste cazuri caracter empiric, clinicianul fiind pus în situația de a anticipa, pe baza datelor cunoscute, germenii cu rol etiologic probabil și chimiosensibilitatea lor.*

Cornelia Diaconescu: din sputa bolnavilor cu bronșite cronice aflați în puseu de exacerbare acută se izolează ca floră prioritară H.influenzae și Str. pneumoniae. Frecvența izolării acestor germeni variază în limite largi: 31–89 % pentru H.influenzae și 10–74 % pentru Str.pneumoniae. La bolnavii cu tratamente antibiotice frecvent repetate, și mai ales la cei spitalizați, se izolează deseori și "germeni problemă" ai infecțiilor respiratorii: enterobacterii, stafilococi, bacili piocianici.

Propria noastră experiență, este vorba de o statistică din anii 1984–1985, ne-a arătat că, de la 150 de bolnavi internați, s-au izolat, în ordinea frecvenței: H.influenzae (52,0 %), P.aeruginosa (24,4 %), Str.pneumoniae (13,0 %), enterobacterii (8,1 %), stafilococi (1,6 %), streptococi beta (1,0 %). Regăsim aici tabloul obișnuit al repartiției speciilor oportuniste aerobe în statisticile de spital, statistici în care hemofilii și pneumococii figurează în proporții apreciabile, dar germenii- problemă menționați capătă o pondere semnificativă sau chiar majoră.

Referitor la chimiosensibilitatea in vitro a germenilor obișnuit implicați în etiologia supurațiilor bronșice,

Scanned with OKEN Scanner

datele actualmente disponibile pot fi astfel rezumate:

1. Peste 90 % din tulpinile de H.influenzae sînt sensibile in vitro la tetracicline, cloramfenicol și cotrimoxazol. Sensibilitatea la ampicilină arată mari variații de la o țară la alta. In Europa, o anchetă internațională recentă a înregistrat o medie de 10 % tulpini rezistente cu valori extreme mergînd de la 2 % în Germania la 31 % în Spania. O nouă anchetă, făcută în 1988–1989, a dat rezultate similare. Rezistența la eritromicină afectează în medie 10 % din tulpini, dar se află în creștere, atingînd și depășind în unele țări 50 % din tulpini.

2. Marea majoritate a tulpinilor de Str.pneumoniae (peste 90 %) sînt sensibile la beta-lactamine, inclusiv ampicilina. Pînă la 20 % din tulpini sînt rezistente la tetraciclină sau cotrimoxazol, iar 22 % la eritromicină. Cloramfenicolul a rămas activ la peste 90 % din tulpini. Rezultă că față de antibioticele cu spectru larg uzuale (ampicilină, tetraciclină, cotrimoxazol, cloramfenicol), cel puțin 80 % din tulpinile de H.influenzae și Str.pneumoniae sînt încă sensibile in vitro. Este însă posibil ca tulpinile izolate de la bolnavii cu tratamente repetate în antecedente, rezistența să fie mai frecventă, în special la eritromicină și/sau ampicilină, conform unei tendințe înregistrată pe plan mondial.

3. Chimiosensibilitatea bacteriilor Gram-negative aparținînd florei "de spital" (Klebsiele, P.aeruginosa, stafilococi) este mai restrînsă și în același timp variabilă și inconstantă. De unde necesitatea testării ei sistematice in vitro, cînd acest lucru este posibil.

Datele literaturii indică, cu inerente variații de la o statistică la alta, următoarea ierarhie a chimiosensibilității acestor germeni:

1. Enterobacterii (prototip: kl.pneumoniae): cefalosporinele din generațiile II și III, beta-lactaminele + inhibitori ai beta- lactamazelor, tienamicine (Imipenem), monobactami, unele aminoglicoside (Amikacin), colimicină.

2. Stafilococi: Clindamicina (sau Lincomicina), Vancomicina, rifampicina și fluorochinolonele, toate active și asupra germenilor "meticilinorezistenți". Urmează oxacilina (care a înlocuit în practică meticilina), beta-lactamii + inhibitori ai beta-lactamazelor, unele cefalosporine (generațiile I și III) și aminoglicozide (Gentamicină, Amikacin ș.a.), față de care există circa 1 % tulpini rezistente în mediul extraspitalicesc ("în oraș") și 12–30 % sau chiar mai mult în unele servicii spitalicești.

3. Ps.aeruginosa: carboxipenicilinele + inhibitori de beta-lactamaze, polimixine, fluorochinolone, ureido- și piperazin- peniciline, cefalosporine de generația a III-a, tienamicine, monobactami, Gentamicină, Amikacină ș.a.

Trebuie subliniat că examenul bacteriologic complet al florei bacteriene nespecifice din spută comportă o secvență de operațiuni exigente din punct de vedere tehnic, grevate de numeroase surse de eroare și laborioase. Dacă adăugăm costul lor relativ ridicat, înțelegem de ce, exceptînd microscopia, acest examen nu poate fi practicat sistematic. Din fericire, el nici nu este necesar decît în situații de excepție, pe care le vor indica în continuare clinicienii.

Moderator: *contactul germen-drog se desfășoară în supurațiile bronșice la nivelul epiteliului și secrețiilor bronșice, unde antibioticul trebuie să ajungă în concentrații active. La acest punct vom da din nou cuvîntul farmacologului.*

Em. Manolescu: referitor la pătrunderea antibioticelor în secreția bronșică, datele disponibile au doar un caracter orientativ datorită impedimentelor create de contaminarea cu salivă, aspirarea secrețiilor faringiene, imperfecțiunile metodelor de dozare, dozajul medicamentelor, profilul bolnavilor ș.a. In linii mari, trecerea medicamentelor din sînge în secrețiile bronșice (care se face prin difuziune pasivă și/sau transport activ) realizează concentrații mai reduse, mai lent ascendente, dar mai persistente decît în ser. La cîteva medicamente concentrațiile intrabronșice ating sau depășesc prin acumulare pe cele din ser. Aceste concentrații sînt mai înalte în prezența stărilor inflamatorii ale mucoasei bronșice cu secreții purulente, datorită congestiei și permeabilității crescute a capilarelor sangvine. Raportat la concentrațiile serice observate după administrarea dozelor terapeutice, concentrațiile din secrețiile bronșice diferă sensibil de la un medicament (sau grup de medicamente) la altul.

La peniciline aceste concentrații sînt în general relativ scăzute (sub 10 %), mai înalte în cazul bacampicilinei (20 %) decît în cel al amoxicilinei (6 %), ampicilinei (3 %), penicilinei G (5–6 %) sau carboxipenicilinelor (3–5 %), iar cefalosporinele ating 10–25 %. Concentrații înalte ating Trimetoprimul (peste 100 %), Tiamfenicolul (60 %) și unele macrolide (Spiramicina aproape 100 %; Josamicina 60 % și, mai puțin, eritromicina 5–40 %). Poziții intermediare ocupă tetraciclinele (30 %), sulfametxazolul (30 %) și aminoglicosidele (25 %). Comparate cu concentrațiile minime inhibitorii și bactericide in vitro față de germenii implicați în infecțiile bronșice, aceste concentrații se dovedesc în

Scanned with OKEN Scanner

general suficiente pentru obținerea efectului terapeutic, cu condiția ca germenii în cauză să fie sensibili la medicamentul administrat, iar dozele aplicate să nu fie prea mici, în special în cazul celor cu penetrație intrabronșică mai dificilă.

Moderator: *datele bacteriologice și farmacologice prezentate sînt principalele puncte de reper, nu însă singurele , în stabilirea conduitei terapeutice, sarcină ce revine clinicianului.*

Ca principiu general vom trata numai cazurile cu spută purulentă, spută în care, potrivit datelor literaturii și propriei noastre experiențe, densitatea bacteriană atinge valori caracteristice infecției (peste 10 la puterea 8 germeni/ml). Cu puține excepții, antibioterapia nu este indicată în absența expectorației purulente, chiar atunci cînd semnele unei infecții respiratorii există. In astfel de cazuri, etiologia nebacteriană (virală, micoplasmică etc.) este posibilă, iar suprainfecția cu oportuniști orofaringieni nefiind obligatorie, antibioterapia este de luat în considerare numai în cazul "virajului" sputei spre purulență.

Dacă există posibilitatea unui examen microscopic al sputei, purulența poate fi ușor identificată după prezența în masă (80–90 %) a granulocitelor neutrofile și densitatea mare a unor germeni cu morfologie diferită de cea a "florei orale" normale. Dacă însă contextul clinic sugerează prezența unui fond de alergie respiratorie, purulența microscopică poate corespunde unei "pseudopurulențe" dată de eozinofilia foarte ridicată a sputei (în mod normal aceste celule lipsesc din spută). In alte cazuri, cu alterări inflamatorii ale mucoasei bronșice, pseudopurulența poate traduce prezența unei cantități mari de detritus rezultat din exfolierea epiteliului bronșic.

În practică însă, antibioterapia este aplicată și, de regulă, reușește să-și atingă obiectivele, pe baza criteriilor de probabilitate ale așa-numitului tratament "empiric", fără vreun examen bacteriologic prealabil. Este momentul să cunoaștem modul concret în care clinicianul indică și aplică acest tratament, precum și situațiile în care concursul bacteriologului devine necesar sau indispensabil.

P. Stoicescu: conduita terapeutică trebuie adaptată profilului clinic al cazurilor.

Într-o primă categorie intră exacerbările acute ale bronșitelor cronice simple, întîlnite la fumători sau la cei expuși altor noxe respiratorii. Este vorba de infecții episodice predominant sezoniere, deseori succedînd unei viroze respiratorii, și care nu diferă de cele obișnuit observate, chiar la indivizii sănătoși, decît prin frecvența uneori mai mare a acestor episoade infecțioase și prin evoluția lor mai prelungită.

Apărarea gazdei nefiind încă grav compromisă, iar chimiosensibilitatea germenilor "de oraș" păstrîndu-se încă relativ nealterată, antibioterapia se poate rezuma în astfel de cazuri la prescrierea unui antibiotic cu spectru larg, administrat oral, și anume: ampicilină sau amoxicilină, cotrimoxazol, tetraciclină sau eritromicină, în dozele uzuale, timp de 5–7 zile. Eșecurile terapeutice (persistența simptomelor) sînt relativ rare și se pot rezolva recurgînd la un antibiotic oral mai activ, în special asupra hemofililor producători de beta-lactamaze (cloramfenicol, amoxicilină / clavulanat, cefalosporine de generația a II-a ș.a.). Internarea este rareori necesară.

Mai complexe sînt problemele pe care le ridică o a doua categorie de bolnavi, în majoritate tratați în spital, la care exacerbarea purulentă a bronșitei cronice este doar una din componentele unui context care mărește riscul de eșec al terapiei de rutină. Ca exemple putem cita: BPOC cu istoric dominat de recurența infecțiilor respiratorii și de antibioterapia repetată la intervale scurte (risc de chimiorezistență a germenilor, penetrație mai scăzută a antibioticelor prin mucoasa bronșică remaniată de inflamația cronică, apărare locală grav afectată), astmul bronșic intrinsec cu evoluție prelungită (cu aceleași elemente de risc, la care se poate adăuga corticodependența) sau mucoviscidoza, boală în care frecvența izolării din spută a Ps.aeruginosa constituie un element caracteristic. In exemplele amintite, exacerbarea infecțioasă poate fi însoțită de agravarea obstrucției bronșice sau chiar de insuficiență respiratorie acută al căror tratament va avea caracter prioritar. Condiții agravante sînt și vîrsta înaintată, bolile cronice severe și mai ales mediul de spital, în care, pe fondul apărării deficitare a organismului-gazdă, oferta crescută de germeni "de spital" (enterobacterii, bacili piocianici, stafilococi) complică considerabil problema conduitei terapeutice. In multe din aceste cazuri contextul clinic poate permite o tentativă de antibioterapie cu spectru larg, uzuală, dar bolnavul va trebui să fie urmărit cu atenție cîteva zile pentru ca eventualul eșec al terapiei să fie prompt surprins.

In sfîrșit, la cazurile grave severe, la care eșecul antibioterapiei uzuale comportă riscuri prognostice (sindrom infecțios grav, pneumonie sau bronhopneumonie, insuficiență respiratorie acută, decompensare cardiacă etc.) sau la care chimiorezistența germenilor poate fi anticipată pe baza antecedentelor terapeutice și contextului clinic, vom recurge de la bun început la un tratament antibiotic administrat parenteral, cu spectru polivalent, înglobînd și bacteriile cu chimiosensibilitate restrînsă și neuniformă menționate, și mai ales aspectul activității in vitro. Fără a putea intra în detalii ne vom referi numai la cîteva din soluțiile pe care ni le oferă în astfel de cazuri arsenalul antibiotic

Scanned with OKEN Scanner

modern. Un prim exemplu îl oferă preparatele care asociază beta-lactaminele cu inhibitori ai bata-lactamazelor. Astfel, Augmentinul (amoxicilină / clavulanat) include în spectrul său de activitate hemofilii: ampicilino-rezistenți kl.pneumoniae și majoritatea stafilococilor, nu însă și Ps.aeruginosa. In schimb Claventinul (ticarcilină/clavulanat) este activ și asupra majorității tulpinilor de Ps.aeruginosa. Dintre cefalosporine, cele de generația a II-a și în mod special cefaclorul, cefuroximul sînt active asupra unei game mai largi de germeni Gram-negativi, inclusiv hemofilii producători de beta-lactamaze. Dacă este cazul, pot fi asociate cu un Aminoglicozid (gentamicină, tobramicină, amikacină), știut fiind că cele două grupe de medicamente au acțiune sinergică. In ceea ce privește antibioticele cu spectru "ultralarg", ca cefalosporinele de generația a III-a (Ceftazidim, Ceftriacsona, Cefoperazonă), tienamicinele (Imipenem) sau fluorochinolonele, acestea mai greu accesibile și cu preț ridicat, este recomandabil să fie rezervate situațiilor de excepție, cu probleme de pronostic vital.

In lipsa medicamentelor enumerate se poate recurge la asocieri "de acoperire", de tipul oxacilină-gentamicină, oxacilină- gentamicină-metronidazol, carbenicilină-gentamicină ș.a., însă pot să aibă riscul creșterii frecvenței reacțiilor adverse. O mențiune specială merită bronșiectaziile cu pusee recurente de supurație bronșică, la care florei aerobe i se asociază frecvent și o floră anaerobă, fapt de care se va ține seama în fixarea conduitei terapeutice. In sfîrșit, în mucoviscidoza cu supurație bronșică cronicizată, colonizarea sau infecția tractului respirator cu Ps.aeruginosa este cvasiconstantă.

Fl.Căruntu: anumite particularități clinice ușurează alegerea empirică a antibioticelor în diferitele supurații bronșice și pulmonare.

În bronșiectazii și exacerbările acute ale BPOC, H.influenzae este cel mai frecvent implicat și mai rar bacilii Gram-negativi aerobi și anaerobi, stafilococii, micoplasmele, chlamidiile. In asemenea cazuri opțiunea se dirijează spre ampicilină (eventual asociată cu sulbactam), amoxicilină (eventual asociată cu acid clavulanic), tetraciclină, cotrimoxazol, cefalosporinele orale (cefaclor, cefoptrizim, cefadroxil, defixim, cefpodoxim), fluorochinolonele (ciprofloxacină, ofloxacină, pefloxacină), eritromicină asociată cu sulfamide (pentru H.influenzae rezistenți) sau noile macrolide (roxitromicină, claritromicină). Acestea din urmă nu determină concentrații sangvine mari, dar se concentrează mult și îndelungat (4–5 zile) în țesuturi, pătrunzînd bine și în celule. In afara germenilor tipic intracelulari, ca Legionella sau Chlamidia, în celule pot persista, la adăpost de antibiotice, și coci Gram-pozitivi sau bacterii Gram-negative enterale, sensibile la alte antibiotice ce pătrund intracelular (fluochinolone, ceftazidinul, imipenemul). In supurațiile bronșice amintite indicațiile și rezultatele tratamentelor antimicrobiene sînt des controversate. Rezultatele nu sînt spectaculare și nu evită recăderile. Durata tratamentului va fi în orice caz scurtă: pe durata aspectului purulent al spuței și eventual a febrei. In fibroza chistică și în sindromul cililor imobili agentul principal este Ps.aeruginosa, pentru care antibioticele de electie sînt gentamicina, amikanicina, ceftazidina, fluorochinolonele, imipenemul. Cînd pe frotiul din spută colorat Gram se văd și numeroși stafilococi, se asociază și oxacilina.

P.Stoicescu: referitor la problema examenului bacteriologic al sputei trebuie spus mai întîi că, dacă nu este corect făcut, el poate fi mai degrabă o sursă de erori terapeutice decît un ajutor pentru clinician. Un al doilea aspect, asupra căruia s-a insistat deja, se referă la rolul deseori neglijat al examenului microscopic (Gram și Giemsa), examen simplu, rapid, ieftin și extrem de util în orientarea și conducerea antibioterapiei. Examenul bacteriologic complet (izolare, identificare și antibiogramă) este indicat mai ales la a doua din cele două grupe de bolnavi amintite, ori de cîte ori tratamentul empiric "de primă intenție" a eșuat sau chiar de la început, dacă situația bolnavului o reclamă. Produsul patologic va fi prelevat după o pauză de 24–48 de ore a tratamentului antibiotic. Față de continuarea tratamentului cu o formulă "de largă acoperire", la care deseori sîntem constrînși să recurgem, antibioterapia "țintită", dirijată de examenul bacteriologic, oferă avantajul de a fi sigură, mai puțin perturbantă pentru echilibrul microflorei normale, mai puțin toxică, și de regulă mai puțin costisitoare.

Moderator: *o ultimă intervenție destinată să ilustreze dificultățile antibioterapiei supurațiilor bronhopulmonare cronicizate, asociate cu deficite ale apărării organismului-gazdă se referă la bacilii piocianici.*

C. Popescu: după 40 de ani de antibiotice au apărut complicații grave și greu de tratat provocate de germeni rezistenți la antibiotice. Bacilul piocianic prezintă actualmente o virulență pe care nu a avut-o în urmă cu 50 de ani. De asemenea, acest germene cîștigă o rapidă rezistență la antibiotice prin selecția mutanților și prin transfer plasmidic de multirezistență. Infecțiile bronhopulmonare cu bacil piocianic, semnalate mai de mult de medici reanimatori, au apărut și în serviciile de pneumologie, mai ales la bolnavii cu supurații bronhopulmonare cronice, cu frecvente acutizări tratate cu antibiotice. Aceste infecții apar la indivizii cu o stare imunitară deficitară și în general la vîrstele extreme ale vieții, la bolnavii supuși tratamentelor

Scanned with OKEN Scanner

cu substanțe corticosteroide sau imunosupresive. Unii autori consideră prezența bacilului piocianic ca pe un posibil marker al unei imunodeficiențe. Totuși, nu în toate cazurile prezența bacilului piocianic în spută reprezintă și proba patogenității acestuia. Experiența de ani de zile dintr-un serviciu de supurații pulmonare ne-a făcut să distingem trei situații:

1. Bolnavi cu infecții bronhopulmonare manifeste, cu corespondență bacteriologică în spută (culturi "pure" sau bacil piocianic predominant în culturi); 30 % din aceste culturi sînt mucoase.

2. Bolnavi în a căror expectorație s-a întîlnit bacilul piocianic în asociere cu alți germeni. Tulpinile aveau serotipuri diferite și o virulență scăzută. Este grupul "purtători".

3. Bolnavi internați în aceeași perioadă și la care s-a evidențiat același prototip. Bacilul piocianic era prezent într-o asociere microbiană. In aceste cazuri, la la doilea și la al treilea control bacteriologic nu s-au mai găsit bacili piocianici în expectorație. Cu probabilitate este vorba de o contaminare, fie în laborator, fie de pe bronhoscoape, aparate de aerosoli, sonde Métras etc. In serviciul nostru nu am mai întîlnit astfel de situații de mult timp. In unele condiții de relaxare igienică, bacilul piocianic poate persista pe robinete, noptiere, mături. Intr-o cercetare pe un lot de 6366 de bolnavi am găsit bacilul piocianic în spută la 306 (4,8 %) bolnavi; dintre aceștia am considerat că numai 0,4 % au supurație cu bacil piocianic, restul făcînd parte din celelalte două categorii.

Din experiența noastră putem afirma că pentru confirmarea unei supurații bronhopulmonare cu bacil piocianic este nevoie de mai multe examene bacteriologice. In anchetele epidemiologice ne ajută lizo- și serotipajul făcute în laboratorul de Pseudomonas al Institutului dr. Cantacuzino. Bacilul piocianic este rezistent la majoritatea antibioticelor curente. Se utilizează: beta-lactamine (carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina); cefalosporine (ceftazidina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina); cefalosporine (ceftazidim- Fortum — cel mai eficace, cefsoludin-Monospor, cefotaxim- Claforan, ceftriaxona-Rochephina), tienamicine (Impipenem + cilastatina); monopeneme (Aztreonam); aminoglicozide: (gentamicina, trobamicina, sisomicina, dibekacina, amikacina); fluorochinolone (ciprofloxacina, ofloxacina); antibiotice polipeptidice (colimicina, polimixina B). De recomandat asocierea sinergică beta-lactamine-aminoglicozid. Unele antibiotice pot fi administrate endobronșic, prin aerosoli sau instilații endobronșice (gentamicină, colimicină, amikacină). Repartiția infecției, după un timp variabil de săptămîni și chiar luni, este relativ frecventă, datorită focarelor de germeni rămase în bronhii. Deoarece antibioticele nu au rezolvat satisfăcător problema infecției respiratorii cu bacil piocianic, o serie de autori (Penington, 1975; Homa, 1980; Meitert, etc.) recomandă imunoterapia specifică în astfel de infecții.

În serviciul nostru am utilizat cu rezultate bune vaccinul piocianic corpuscular monovalent preparat dintr-unul din cele 22 serotipuri individualizate de Meitert și colab., în administrare bisăptămînală și în concentrații din ce în ce mai mari.

Rezultate: acutizări mai rare, internări mai puține în spital, antibioticele par mai eficiente, sterilizarea germenilor se poate obține mai ales în unele cazuri recente.

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂȚI—CRONICI—RECENZII

European Respiratory Society
Congresul anual, VIENA — 29 august–3 septembrie 1992

A l doilea Congres al ERS (European Respiratory Society) a avut loc în 1992 la Viena, în ansamblul "Austria Center" special construit pentru a găzdui reuniuni de interes deosebit. Ansamblul este un complex capabil să satisfacă și cele mai pretențioase și capricioase dorințe ale organizatorilor. Aici se pot organiza mitinguri gigant, așa cum a fost și ceremonia de deschidere a congresului care a cuprins peste 4000 de participanți, precum și ședințe pe secțiuni simultan în peste 15 săli, fiecare cu posibilitatea de a găzdui de la 100 la 1100 de persoane. La congres a participat și o delegație de 11 specialiști din țara noastră.

Tematica abordată a fost deopotrivă vastă și interesantă. Un loc important l-au ocupat simpozioanele și lucrările referitoare la fiziologia și fiziopatologia respiratorie, studiul funcției pulmonare la copil în condiții fiziologice și patologice, biologia celulară a aparatului respirator, reglarea neurogenă a tonusului căilor aerifere, schimburile gazoase, dezordini respiratorii în somn, circulația pulmonară, inflamația și hiperreactivitatea căilor aerifere, testele funcționale în repaus și efort, mediatori ai reactivității bronșice, proprietățile mecanice ale țesutului pulmonar, markeri celulari și citokine în astm, rolul neurotransmițătorilor, standardizarea PEFurilor, mecanisme de bază în astm etc. Un spațiu relativ mare a fost acordat problemelor de pneumologie infantilă. Fibroza chistică și astmul bronșic s-au detașat ca importanță atît în ceea ce privește epidemiologia clinică, cît și tratamentul afecțiunilor respective.

În ceea ce privește patologia adultului un număr remarcabil de simpozioame și lucrări au fost dedicate problemelor astmului bronșic și cancerului bronhopulmopnar. Beneficiind de participarea unui foarte mare număr de personalități în domeniu, atît din Europa cît și din America, astmul bronșic a reprezentat capul de afiș al multor manifestări. Pornind de la epidemiologia astmului au fost abordate probleme de fiziopatologie clinică și în special tratamentul acestei afecțiuni.

S-au purtat discuții interesante și s-au prezentat lucrări referitoare la internaționalizarea măsurilor moderne de asistență a astmului bronșic, cu adaptarea în funcție de necesități, pe zone geografice a unui program de management. Se pune din ce în ce mai insistent, ca problemă de primă importanță în succesul tratamentului astmului, a educației pacientului, alături de mijloacele medicamentoase disponibile. Multiple lucrări au susținut rolul inflamației în astmul bronșic, precum și avantajele corticoterapiei pe cale inhalatorie. Alături de problemele astmului bronșic au fost de asemenea abordate, printr-o serie de lucrări foarte interesante, dezordinile respiratorii în timpul somnului, precum BPOC.

Cancerul bronhopulmonar a fost de asemenea în atenția participanților, fiind organizate simpozioane și prezentări de lucrări referitoare la mecanisme oncogene, epidemiologie și noi achiziții terapeutice.

Secțiunea rezervată chirurgiei toracice s-a rezumat în special la problematica neoplasmului bronhopulmonar. Infecțiile respiratorii în general și pneumoniile în special s-au remarcat de asemenea ca teme principale.

Bolile interstițiale difuze, granulomatozele, bolile profesionale, infecția cu HIV și patologia respiratorie, au fost prezentate pe larg, insistîndu-se pe aspectele terapeutice actuale.

Nici lupta antifumat nu a fost neglijată și în afară de problematica dezordinilor respiratorii la fumători au fost prezentate rezultatele folosirii înlocuitorilor de nicotină.

Un alt capitol de patologie respiratorie inclus în programul acestei manifestări s-a referit la tuberculoza pulmonară. Comentariul în extenso al acestui capitol va apărea în revista "Pneumoftiziologia" sub semnătura Acad. C.Anastasatu. Nu putem să nu remarcăm lucrările interesante comunicate la acest congres de colectivele Dr.Duțu Stefan și Dr.Mangiulea Victor de la Institutul de Pneumoftiziologie "M.Nasta" București.

P. STOICESCU

Scanned with OKEN Scanner

Actualități privind tuberculoza

Problemele de tuberculoză discutate cu ocazia celui de al 2-lea Congres SEP au ocupat, în ansamblul programului, un loc destul de modest, corespunzător oarecum cu locul preocupărilor actuale de tuberculoză în țările nord și vest-europene, care au determinat, prin participarea lor, configurația programului congresului. Dintr-un total de 1760 comunicări și postere cu tematică pulmonară, cele 29 lucrări de tuberculoză, pe care le vom refera pe scurt, reprezintă 1,6 %—desigur puțin față de ponderea reală a acestei boli pe plan mondial și chiar european (dacă ne referim la țările cu endemie tuberculoasă încă semnificativă). Totuși, din aceste 29 lucrări sînt de reținut aspecte interesante de epidemiologie, chimioterapie, imunodiagnostic, ale tuberculozei ș.a.

Într-un raport al Biroului Federal de Sănătate Publică din Berna (Elveția) intitulat—"Tuberculoza—o nouă epidemie pentru anul 1990", s-a arătat că, în ultima vreme, a avut loc o stagnare sau chiar o reversie a tuberculozei în țări ca Statele Unite, Japonia, Anglia, Olanda ș.a. Explicația constă în mai mulți factori, între care mai importanți: epidemia de SIDA (AIDS) și de infecție cu HIV și intensificarea imigrărilor care aduc un număr sporit de tuberculoze. Trebuie să existe însă și alți factori, deoarece cei menționați nu explică de ex. stagnarea tuberculozei în Japonia sau amplificarea tuberculozei în România. Infecțiile cu HIV influențează endemia tuberculozei prin creșterea ratei de reactivări ale formelor subclinice de tuberculoză, prin transformarea directă a infecțiilor tuberculoase în tuberculoze-boală, ca și prin extinderea contaminărilor în cazul îmbolnăvirilor prin mecanismele menționate. Trebuie să se reinsiste asupra principiilor de combatere a tuberculozei, adesea neglijate de clinicieni și de lucrători în domeniul sănătății publice. In principal, să se obțină lichidarea țintită a surselor de infecție, cu ajutorul chimioterapiei eficace și implicării directe guvernamentale. Tuberculoza poate fi rezolvată, dar necesită angajamente și resurse deopotrivă umane și materiale din partea tuturor celor cointeresați (Rieder, Elveția).

În Elveția, unde se spune că un medic practician nu întîlnește un caz nou de tuberculoză decît o dată la 4 ani, pe un lot modest de 35 de cazuri tratate cu 2 HRZ/4(7)HR și urmărite în medie 30 de luni, nu s-a constatat nici o recidivă. Se atrage totuși atenția că trebuie întărită monitorizarea tratamentelor în faza ambulatorie (Rothe, Montana). Faptul este cu atît mai valabil în țara noastră, unde mai mult de 30 % din bolnavii ambulatori scapă în prezent de sub control (!).

Din 185 cazuri de tuberculoză extrapulmonară (din care 56 și cu leziuni pulmonare) tratate în principal cu 2RHE/7RH (135 cazuri) și 2RHZE/4RH (40 cazuri) s-a constatat o complianță bună în 97 %, toxicitate în 4,4 %, eșecuri intraterapeutice în 1,7 % și recidive în 3,35 %. Tratamentele se consideră ca eficace (Brava, Barcelona).

Pe 118 cazuri cu tratamente incorecte și diverse feluri de chimiorezistență, retratate cu asocieri de 3 și 4 tuberculostatice, s-a notat o complianță bună în 80 %, cu vindecări în 75 % din 102 retratamente încheiate, 4,8 % recidive și 2,9 % eșecuri. Toxicitate în 21 % din cazuri (Munoz, Barcelona).

Un studiu pe 57 cazuri cu hepatită acută (8,1 % din 705 cazuri cu chimioterapie antituberculoasă demonstrează că această înaltă toxicitate hepatică, observată și în alte țări în curs de dezvoltare, este datorată mai puțin unei toxicități reale medicamentoase și mai mult unor hepatite virotice de tip B și C, constatate de autori în Turcia în 10,5 și respectiv 7 % din cazuri (Turktas, Ankara).

Un studiu pe 2400 de cazuri cu chimioterapie a arătat o proporție de 2,6 % (64 de cazuri) reacții adverse cu întreruperea tratamentului, cele mai multe hepatice (43) și cutanate (11), restul gastrointestinale (4), neurologice (9), oculare (4), hematologice (4), renale (2), de interferență medicamentoasă cu anticoagulante orale (3). Au fost preconizate diverse noi asocieri cu excluderea medicamentelor în cauză. Complianța a fost corectă în 96,3 %, cu vindecări în 53 de cazuri (Vendrell,Barcelona).

Pe un lot retrospectiv de 260 de cazuri tratate cu HRZ (46), HRE (96), HRS (31) și HRSE (26), cele mai multe negativări după 2–3 luni de tratament au survenit în regimul HRZ (59 % la culturi, 80 % la direct), dar și o rată mai ridicată (20 %) de toxicitate hepatică (Köhler, Germania). Răspunsul imun la antigenul 38 KD (tehnica Dot-Blot) la bolnavii cu tuberculoză pulmonară a fost de 76 % (față de 10 % la sănătoși). Se consideră că testul are o sensibilitate de 76 %, cu o specificitate de 90 % (valoare predicțională 80 %, eroare 20 %) (Mattar, Barcelona și Londra).

Determinarea adenozin-deaminazei (ADA) și a lizozimului în lichidul pleural are o semnificație remarcabilă în diagnosticul diferențial al pleureziilor, care sînt net crescute în caz de etiologie tuberculoasă. S-a evaluat o sensibilitate de 100 % cu o specificitate de 70 %, aceasta din urmă mai mare pentru lizozim (95 %) (Papandreu, Athena).

Practicîndu-se IDR la toți bolnavii internați într-un spital de boli pulmonare, s-au găsit reacții pozitive (¿= 10 mm) în 46,5 %, predominant la subiecții între 40 și 64 ani. Dintre cei IDR- pozitivi în 19,4 % s-au constatat tuberculoze pulmonare (9,1 %). Testul este recomandat pentru depistarea activă a tuberculozei (Schweisfurth, Germania).

Scanned with OKEN Scanner

La 7439 cazuri de tuberculoză (1975–1990) s-au găsit 61 miliare, din care 8,22 % făcuseră anterior corticosteroizi. S-au notat granuloame epiteloide în 90,9 % din biopsiile transbronșice și în 66,7% în măduva oaselor. BK pozitiv: 71,4 % în spută, 41,9 % în urină, 30 % în l.c.r. (Nagai, Tokio).

În infecțiile cu HIV asociate cu tuberculoză (24 cazuri), 46 % au avut leziuni pulmonare, 12 % extrapulmonare, 42 % și pulmonare și extrapulmonare, cu caracteristici similare în HIV1 și HIV2. Față de un lot similar HIV-negativ, s-a observat mai multă tuberculoză extrapulmonară, mai multe IDR negative, mai multe reacții adverse (Carvalteira Santos, Lisaboa).

Pentru precizarea unor tuberculoze active s-a recomandat, pe baza experienței proprii (60 cazuri), efectuarea sistematică (la bronhoscopie) a unei biopsii de mucoasă traheobronșică, la care se evidențiază aspecte histologice caracteristice: necroză cu bK și infiltrație de celule gigante și limfocite, microgranuloame epitelioide cu celule gigante, cu sau fără necroză. Repetarea biopsiei (după 2 luni de tratament) permite aprecierea vindecării (Marchesani, Italia).

Scăderea mai lentă a incidenței tuberculozei în ultimii 15 ani în țările cu prevalență joasă s-ar explica— după experiența din Norvegia — prin depistarea tardivă a cazurilor, și prin neglijarea tratamentului (54 din 94 decedați prin tuberculoză nu făcuseră tratament), ceea ce înseamnă că în ultimii ani de viață au putut contamina și imbolnăvi o serie de cazuri neidentificate (Naalsnud, Oslo).

Aplicîndu-se metoda culturilor 7H9 cu particule de latex învelite în anticorpi antiBCG, s-a reușit să se pună în evidență antigene de M.tuberculosis care permit un diagnostic cu 1–10 zile mai precoce decît prin sistemul BACTEC 460 (Drowart, Bruxelles). Autori japonezi au stabilit că diferențierea dintre M.tuberculosis și M.avium intracellulare (și atipici în general) se poate face mai simplu prin determinarea titrului anticorpilor serici antiPPD-S și antiPPD-B (derivați din M.avium intracellulare); titrul anticorpic mai crescut indică specia respectivă de micobacterium. S-au prezentat rezultate pe 61 de cazuri (Marishita, Nagoya, Hiroshima).

Au fost studiate infecțiile cu M.xenopi în cazurile cu SIDA sever, ca o complicație mai rară a SIDA (0,95 % = 9/948 cazuri), cu simptomatologie similară tuberculozei, de care sînt greu de diferențiat (Grunewald, Berlin).

Tuberculoza, în 38 cazuri cu infecție HIV, la o populație vaccinată BCG, a fost găsită în 5 % cazuri, cu IDR fie pozitiv, fie negativ. S-a constatat o corelație netă negativă între IDR pozitivă și stadiul de boală avansată (Lyons, Irlanda). Incidența tuberculozei în zona Milano a crescut în 1989 și 1990 datorită foarte probabil unui val de imigranți (Besozzi, Milano). In zona Lombardiei, infecția tuberculoasă, urmărită prin testări tuberculinice, a scăzut la vîrsta școlară (14 ani) de la 19,11 % în 1975 la 1,58 % în 1991 (Gandola, Cremo-Italia). La școlari, pe 46596 testări, s-au constatat reacții pozitive 2,8 % între 1984 și 1988 și 1,6 % între 1986 și 1991. La copiii între 6 și 14 ani, IDR pozitivi, s-a aplicat chimioprofilaxie 6 luni. Autorii recomandă o strictă supraveghere epidemiologică (Marchesani, Pavia).

În Portugalia, pe 261 bolnavi tuberculoși, s-a găsit o prevalență a asocierii cu HIV1 și HIV2 de 3 % (12,5 % la negri), mai frecventă în tuberculoza extrapulmonară (mai ales cu HIV2): 5 cazuri cu HIV1 și 3 cu HIV2 (Avillez, Lisabona).

În Olanda, scăderea anuală a incidenței tuberculozei (cu 6 % în perioada 1961–1987) s-a oprit din 1987 la 8,4 ‰ în 1987 și 8,9 în 1990, din cauza creșterii numărului de imigranți (azilanți) la care depistările anuale (pe 12 000 de cazuri în 1990) arată 0,4 % cazuri de tuberculoză (0,2 % cu bK pozitiv). Problema este considerată ca avind o importanță crescîndă pentru sănătatea publică (Keiser, Harlem). O anchetă făcută pe 1684 școlari adolescenți din Uganda privind asocierea AIDS-tuberculoză, a arătat că numai 32 % cunoșteau căile de transmisie ale AIDS, numai 45 % apreciau rolul profilactic al prezervativelor și numai 16 % le foloseau. Nivelul de educație sanitară s-a ameliorat după efectuarea anchetei (Migliori, Italia).

Incidența tuberculozei în Portugalia a fost de 66,4 ‰ în 1985 și 57 ‰ în 1990. Ea a scăzut în ciuda numărului mare de imigranți din coloniile africane (în 1990—44.632) cu incidența ridicată a bolii (Romao, Lisaboa).

Studiul reactivității tuberculinice la 446 vîrstnici a arătat o proporție de IDR pozitive de 43 %, mai mult de jumătate (65 %) la prima testare, 19 % după a doua și 16 % după a treia testare. După un an s-a constatat o menținere a reacțiilor pozitive în 92 % (mai ales în cazurile pozitive de la prima testare) și cu diametrul mai mare. S-a confirmat deci efectul "booster" și stabilitatea reacțiilor la vîrstnici (Ussetti, Spania). Lucrările autorilor citați pot fi consultate în "the European Respiratory Journal", vol. 5, Suppl. 15, Aug. 1992.

C.ANASTASATU

Scanned with OKEN Scanner

Actualități privind astmul bronșic la copil

La Congresul de pneumologie de la Viena problema astmului bronșic la copil s-a bucurat de o atenție deosebită, beneficiind de un număr important de comunicări și postere și de numeroase discuții. O primă serie de lucrări au fost consacrate epidemiologiei astmului bronșic la copil în diverse țări, aspect insuficient abordat pînă acum.

Sennhauser și colab. (Elveția) au relatat rezultatele unui prim studiu epidemiologic pe un lot reprezentativ de 4156 copii (1–16 ani), notînd o prevalență globală a modificărilor de tip wheezing de 16,5 %, din care o treime (6 %) au prezentat un astm bronșic patent. Cazurile cu simptomatologie nocturnă s-au recrutat în număr considerabil mai mare din familiile cu fumători și a fost mai mare din mediul urban.

În Germania unificată, Mutins și colab. au studiat două loturi de copii din zona curată a Münchenului (7445 școlari între 9 și 11 ani) și din zona poluată a Leipzigului (1429 școlari de aceeași vîrstă. S-a înregistrat o prevalență a bronșitei mai mare la Leipzig decît la München (36 % vs. 20,7 %); dar prevalența a fost mai mare la München în cazul febrei de fîn (10,7 % vs. 3,4 %), astmului bronșic (8,7 % vs. 6,8 %) și dermatitei atopice (13,9 % vs. 12,9 %).

Prevalența wheezingului și a tusei a fost ceva mai mare la Leipzig (18,6 % și 10,8 %) decît la München (15,9 și, respectiv, 7,4 %). O hiperreactivitate bronșică (după provocarea cu aer rece) cu scăderea VEMS s-a notat în 6,4 % la M. și 5,5 % la L. Deci s-a subliniat că prevalența crescută a simptomelor bronșitice în zona poluată nu se asociază cu o hiperreactivitate bronșică și cu manifestări alergice.

Într-un studiu pe 423 copii 9–11 ani, Tom (Hong-Kong), s-a constatat că cei expuși la atmosferă poluată au prezentat o proporție mai mare de cazuri cu hiperreactivitate bronșică (după provocare cu histamină) decît cei neexpuși (29,4 % vs 24,3 %). In Olanda —unde se consideră că astmul bronșic la copii este subdiagnosticat și deci subtratat—un studiu pe 482 copii de școală primară a arătat prezența în 21 % din cazuri a unor simptome respiratorii (tuse cronică, wheezing recurent, apăsare toracică). Din 100 simptomatici, 63 au fost diagnosticați ca avînd un astm bronșic sau bronșită în același an. Raportat la totalul copiilor: 5,9 % aveau astm bronșic și 19,3 % bronșită; 79 % din copiii cu astm aveau și wheezing, 68 % dintre ei neprimind nici o medicație. Dintre bronșitici, 37 % aveau episoade de wheezing sugerînd un astm, dar nici unul nu primea medicație (Cuypers, Maastricht).

Datele ilustrează importanța astmului bronșic și a bronșitei cronice ca problemă de sănătate a copilului, cu aspecte încă nerezolvate chiar într-o țară foarte avansată în privința asistenței medicale și a standardului general de viață. In privința simptomelor nocturne la copiii pînă la 17 ani cu astm bronșic, o cercetare pe 106 copii (tot în Olanda) a arătat prezența dispneii în 83 % la prima anchetă și 51 % la a doua anchetă, după 3 luni. Tusea nocturnă a fost constatată în 61,3 % la prima anchetă și în 38,7 % după 3 luni. Concluzia a fost că simptomatologia respiratorie nocturnă a copiilor astmatici este foarte frecventă și nu cedează decît parțial la medicația administrată (Meijer, Gruningen).

Si în Elveția o anchetă pe 4535 copii (eșantion reprezentativ) a semnalat că numai 50 % din copiii cu wheezing au primit medicație antiasmatică. Copiii cu simptome considerate mai recent ca denotînd un astm au fost tratați în proporții și mai mici: 38 % cei cu tuse sau apăsare toracică indusă de alergeni; 36 % cei cu tuse indusă prin exercițiu; 21 % cei cu tuse iritantă nocturnă. S-a semnalat faptul că fetele cu asemenea simptome (minus wheezing) sînt tratate în proporție mai redusă decît băeții, fenomen considerat și în cazul altor boli și etichetat ca "sexism instituțional" (Kuhni, Elveția).

O serie de postere au prezentat aspecte clinice și fundamentale ale astmului la copil.

Pentru evaluarea gravității astmului s-a propus o scară de severitate (în 5 puncte) a principalelor simptome: simptomele nocturne, tuse diurnă, wheezing diurn, activitatea zilnică, PEFR (peak expiratory flow rate) dimineața și seara (Kuzemko, Anglia). Sub acțiunea unor doze diferite de Salbutamol administrate la copii (8–18 ani) cu astm ușor sau moderat, s-a constatat că efectul de bronhodilatatoare maximală se obține după 40 min. de la inhalarea dozei de 1 mg (Merkus, Haga).

În cazuri similare s-a arătat că între severitatea obstrucției căilor aerifere și dimensiunile plămînului există o relație directă. Creșterea RV % TLC înaintea bronhodilatării poate să persiste, dar este reversibilă o dată cu atingerea bronhodilatării maximale. Deoarece corticosteroizii nu influențează volumele postbronhodilatatoare, rezultă că ocluzia căilor aeriene este afectată mai mult de tonusul căilor aeriene decît de grosimea mucoasei bronșice și că anomaliile de flux precedă anomaliile de volum (Merkus, Haga).

Urmărind dezvoltarea în două loturi de copii în vîrstă de 10 ani cu bronșită și wheezing la care anamneza a relevat sau nu antecedentele familiale de astm sau de atopie, Milner și Nottingham (Marea Britanie) au constatat parametri de creștere similari în ambele loturi. Inseamnă că amînarea pubertății la copiii astmatici nu este dată de fenomenele de obstrucție bronșică propriu-zise, ci de alți factori încă necunoscuți. In legătură cu întrebarea dacă obstrucția indusă de me-

Scanned with OKEN Scanner

tacholină duce la modificări ale volumelor pulmonare, Neuparth (Lisabona), arată că se pot înregistra modificări de volum, în sensul unei hiperinflații (creșterea volumului rezidual), dacă măsurătorile se fac imediat după provocarea bronșică.

Pe un lot de 406 copii cu astm, urmăriți pe o perioadă medie de 15 ani, s-a constatat că majoritatea (76 %) aveau simptome respiratorii curente și cînd au ajuns la vîrsta adultă. Numai 18 % au rămas sub supraveghere medicală; 30 % au folosit tratamente de întreținere, 22 % doar o medicație "la cerere". Incidența fumatului cu efecte negative a fost de 34 %. Menținerea simptomelor respiratorii a depins de sex (mai frecvente la femei) și de scorul acestor simptome în copilărie, fără să se poată face predicții valabile (Roorde, Olanda).

În nordul Italiei, pe țărmul mării Adriatice, unde au fost urmăriți 96 copii (din care 14 % cu astm bronșic) notîndu-se în paralel, timp de 3 luni, atît parametrii funcționali respiratori, cît și datele de poluare atmosferică, s-a ajuns la concluzia că ameliorarea constatată la astmatici (în acea zonă) s-a datorat foarte probabil reducerii poluării atmosferice prin scăderea nivelului de praf de casă cu acarieni (Canciani, Milano).

În Grecia, la Athena și Patras, cercetîndu-se, pe 552 copii, legătura dintre luna de naștere și riscul de astm bronșic, s-a constatat o creștere semnificativă a acestui risc la copiii născuți în lunile august și martie față de cei născuți de ex. în luna ianuarie. Faptul este explicat printr-un risc mai mare de contact cu alergene în lunile de primăvară și toamnă la începutul vieții copiilor, cu consecințe în dezvoltarea ulterioară a astmului (Katsardis, Athena).

Un studiu encefalografic, cu lot comparativ, pe 100 copii (2–18 ani), suferind de astm bronșic, a arătat modificări patologice în 52 %, din care 16 % cu accese și schimbări generalizate pe EEG, mai ales în astmul prelungit peste 5 ani, cu pierderi de cunoștință în antecedente. Rezultă că accesele severe repetate sau starea astmatică induc hipoxemie generatoare de modificări în sistemul nervos central (Czubkowska, Varșovia).

Pe un lot de 70 de copii astmatici (6–14 ani), s-a studiat rolul factorilor psihologici în declanșarea bolii. S-au găsit frecvente reacții comportamentale de respingere față de educatoarele școlii, de agresivitate și introversiune; 70 % aveau o scădere semnificativă a acceselor în perioadele de odihnă; 45 % — tulburări de somn; 45 % —prurit. În concluzie, factorii psihologici apar legați de structura personalității și au o importanță apreciabilă în patogenia astmului (Colombo, Torino). Intr-un studiu similar pe 100 de copii, Weder (Berna) relatează 20 % tulburări psihiatrice atît la părinți (depresii, schizofrenie, sindrom Münchhausen), cît și la copii (tulburări de conduită asociate sau nu cu tulburări emoționale), iar în 25 % din cazuri simptome neurotice (teamă, autostimă, tulburări de limbaj) asociate la cele somatice. Factorii psihosociali trebuie luați deci în considerație în diagnosticul de ansamblu al astmului la copil.

O cercetare pe 152 copii cu astm bronșic a arătat o netă activare a sistemelor IL-1 și IL-2.

În cursul remisiunii astmului are loc o scădere a IL-1 plasmatic, dar o creștere adițională a IL-2. Participarea sistemului interleukinic în patogenia astmului bronșic este evidentă (Nomazona, Moscova).

Comunicările privind tratamentul astmului bronșic la copil, o mare parte din ele consacrate terapiei inhalatorii cu corticosteroizi, ni s-au părut de un interes primordial. Un grup din Rotterdam au prezentat, la 53 de copii cu astm bronșic, rezultate tardive după 22 luni de tratament cu corticosteroidul relativ nou budesonid, pe cale inhalatorie (0,2 mg).

S-au relatat 11 % remisiuni complete, 19 % cu remisiune parțială, restul de 70 % neprezentînd remisiune evidentă. Piacentini, la Milano, observînd că la copiii astmatici care se duc la munte le scade hiperreactivitatea bronșică (testată cu metacholină), dar le revine la întoarcerea de la munte (și deci prin reluarea contactului cu praful de casă cu acarieni), a studiat (pe 30 de copii, cu lot de control) dacă revenirea hiperreactivității poate fi prevenită prin administrare de budesonid, constatînd o diferență semnificativă în favoarea lotului cu budesonid. Gustafsson (Suedia) a prezentat un studiu pe 398 de copii (6–18 ani) cu astm bronșic, tratați timp de 6 săptămîni pe cale inhalatorie: fie cu propionat de fluticasonă (nou glicocorticosteroid cu acțiune locală) 200 mcg zilnic, fie cu dipropionat de beclomethasonă 400 mcg zilnic. Parametrul principal de eficacitate (PEFR) nu a arătat diferențe semnificative. Au pledat totuși în favoarea fluticasonei proporția prezisă a PEFR matinal și vesperal, proporția zilelor fără simptome la exercițiu fizic și proporția zilelor fără medicație adjuvantă "de salvare" (rescue medication). Fluticasona s-a dovedit deci la fel de eficace sau chiar mai eficace decît beclomethasona.

Într-un alt studiu, Wolthers, (Danemarca), folosind aceleași două preparate, pe 17 școlari cu astm bronșic, constată că viteza de creștere longitudinală (măsurată prin kinemometrie) a fost mai mare la copiii tratați cu propionat de fluticasonă (200 mcg zilnic), decît la cei cu dipropionat de beclomethasonă (400 sau 800 mcg zilnic).

Propionatul de fluticasonă (PF) s-a dovedit a fi eficace și în ameliorarea hiperreactivității bronșice indusă cu apă distilată în aerosoli ultrasonici și cu metacholină, la copiii astmatici (date pe 10 cazuri tratate 6 luni cu 50 mcg PF) (Zarkovit, Viena).

Într-un experiment făcut la copii mici (sub 18 luni)

Scanned with OKEN Scanner

cu bronșită acută însoțită de wheezing, s-a constatat că, din mai multe scheme aplicate, cel cu placebo a dat cele mai multe eșecuri terapeutice; schema cu corticosteroizi a necesitat mai puține zile de spitalizare decît cea cu tuberculină; iar cea cu budesonid a dus la mai puține eșecuri decît placebo (Daugbjerg, Danemarca).

Studiindu-se efectul dipropionatului de beclomethasonă (DBM) în cure de 6 săptămîni, urmate de 2 săptămîni, la 18 copii prematuri cu tuse și wheezing, s-a ajuns la concluzia că DBM reduce scorul simptomatic cu 37 % (față de perioada plecebo), media zilelor fără nevoie de bronhodilatatoare crește la 28 (față de 22 în perioada placebo), iar capacitatea funcțională reziduală se ameliorează cu 23 % (față de 4 % în perioada placebo). DBM (200 mcg) este recomandabil deci și la parametrii cu simptomele amintite (Yuksel, Londra).

Într-un studiu comparativ privind eficacitatea DBM și a cromoglicatului disodic (CDS), la 21 copii (7–15 ani) cu astm alergic, s-au notat—în ambele cazuri—scăderi ale scorului simptomatic, ale utilizării beta-2-agoniștilor și ale variabilității peak flow-ului, dar mai pronunțate după DBM. In ambele cazuri o creștere a cantității de metacholină necesară pentru a reduce VEMS cu 20 %, mai pronunțată după DBM, acesta fiind deci preferabil față de CDS (Riedler, Salsburg).

Efectul tratamentului de lungă durată cu budesonid în astmul indus de exercițiu la copil (80 cazuri, 7–8 ani) a fost urmărit cu 2 scheme terapeutice: (1) cu salbutamol plus budesonid și (2) salbutamol plus placebo. Schema cu budesonid a oferit o mai bună protecție împotriva astmului indus de exercițiu în primele 2 luni de tratament, fără o protecție completă (Walkens, Olanda). Un studiu privind influența DBM asupra reactivității la metacholină și la exercițiu (pe 8 cazuri, 6–16 ani) a arătat o mai bună protecție față de exercițiu (cu o scădere medie a VEMS de la 58 % înainte de tratament la 21 % după un tratament de 3 luni), decît față de metacholină (cu scădere de la 48 % la 36 %) ceea ce denotă mecanisme diferite de acțiune în cazul stimulilor direcți sau indirecți (Hozstra, Olanda).

Cum se știe, corticosteroizii inhalatori duc la scăderea treptată a hiperreactivității bronșice după mai multe săptămîni sau luni de tratament. Cercetîndu-se la copiii astmatici (20 copii, 7–13 ani) efectul acut al budesonidului s-a constatat că acesta este foarte modest, în sensul că, după 5 ore de la administrarea a 0,8 mg budesonid, între scăderea hiperreactivității bronșice la metacholină și cea la placebo nu este decît o diferență de 0,5 (doubling dose) (von Essen-Zandvliet, Rotterdam).

Mai multe cercetări privind impactul budesonidului asupra diverselor funcții din organism au constatat că noul corticosteroid deprimă funcția adrenalinică în 6 % din cazuri (Perez-Yarza, Spania); nu jenează creșterea lineară a copiilor astmatici (Wolthers, Danemarca); nu influențează turn-over-ul osos ca marker biochimic (Wolthers, Danemarca).

Alte aspecte terapeutice. Intr-un studiu asupra eficacității exatomidei (un antihistaminic) în hiperreactivitatea bronșică la copiii atopici (experiment pe 60 de copii, 6–13 ani), s-a obținut o negativare a testului de provocare cu metacholină în 66 % din cazuri după 3 săptămîni și în 30 % după 6 săptămîni, față de 10 % după 3 săptămîni în lotul placebo. Oxatomida este recomandată în hiperreactivitatea bronșică la copii (Colombo, Torino).

Cercetîndu-se efectul bronhodilatator al furosemidului (în aerosoli) în astmul bronșic la copil, s-a constatat că se obține realmente un asemenea efect (cu un indice de bronhodilatare de 13,9 după 15 minute, față de 3,8 la martori), dar el apare relativ tardiv (Miraglia del Vindice, Napoli).

În astmul sever, acut pe 29 de copii (4–15 ani), s-au obținut rezultate foarte bune, normalizare clinică, aplicîndu-se turbinfaler cu sulfat de terbutalină la 0, la 30 și 60 min., cu doze de 2,5 mg, respectiv 1 mg la copiii mai mari și 1 mg, respectiv 0,5 mg la copiii mai mici. Se recomandă metoda (Emparanza, Spania).

În două loturi comparative de copii cu astm bronșic tratați unul cu Salbutamol (33 copii), celălalt cu teofilină (33 copii) timp de 6 săptămîni, s-au notat ameliorări în 23, respectiv 12 cazuri, situații staționare în 22, respectiv 28 cazuri, și agravări în 11, respectiv 15 cazuri. Valorile VEMS nu s-au schimbat semnificativ, rezistența la flux s-a ameliorat mai mult sub salbutamol decît sub teofilină. Salbutamolul este considerat superior și preferabil teofilinei (Zimmerman, Mainz, Germania).

Într-un lot de 9 fete (9–15 ani) cu astm bronșic, efectul exercițiilor fizice regulate, după 4 luni, a constat în ameliorarea condiției fizice, reducerea Raw și ameliorarea volumelor pulmonare. Nu au fost influențate nici reactivitatea bronșică, nici bronhoconstricția indusă prin exercițiu (Carlsen, Oslo).

În sfîrșit, într-un studiu pe 60 de copii (7–12 ani), cu rinite alergice, s-a confirmat faptul că terfenidina și cetirizina sînt cele mai rapide și mai puternice dintre noile antihistaminice disponibile în prezent (Miraglia del Giudice, Napoli). Acestea au fost principalele actualități prezentate la Congresul de la Viena, în domeniul astmului bronșic la copil. Lucrările "in extenso" ale autorilor citați pot fi consultate în "the Europe an Respiratory Journal", vol. 5, suppl. 15, Aug. 1992.

OLGA ANASTASATU, C.ANASTASATU

Scanned with OKEN Scanner

Actualități privind lavajul bronho-alveolar (LBA)

În cadrul Congresului E.R.S. de la Viena, au fost comunicate peste 100 de lucrări despre LBA, ale autorilor din Europa și de peste ocean.

În iunie 1992, tot la Viena, avusese loc a III-a Conferință internațională asupra LBA, în cadrul căreia "grupul BAL" al Societății Europene de Pneumologie a prezentat o punere la punct complexă și de ultimă oră a problemei; aceasta a constituit baza teoretică a tuturor discuțiilor și comunicărilor pe această temă de la congers.

Profesorul american Raynolds a subliniat contribuția LBA la diagnosticul bolilor pulmonare, datorită posibilității de a analiza cantitativ și calitativ componentele celulare (macrofage, limfocite, polimorfonucleare) și necelulare (de tip citokine), care pot contura tablouri cvasispecifice pentru anumite afecțiuni.

Dr. Klech, de la Institutul Ludwig Boltzman din Viena, a făcut o prezentare completă și nuanțată a reacțiilor adverse cunoscute în cazul practicării LBA, menționînd amploarea acestora. Potrivit opiniei autorilor, toate efectele nedorite se amendează în aproximativ 48 de ore și numai excepțional au consecințe la distanță.

Infiltrarea alveolară, obiectivabilă radioscopic la 30 de minute după efectuarea LBA, ca și percepția auscultatorie a așa- numitelor "crackles", au fost puse pe seama unei cantități excesive de soluție salină, eventual instilată cu o presiune prea mare. Bronhospasm și wheezing au fost menționate doar la bolnavii cu hiperreactivitate bronșică. Febra, apărută uneori în primele ore după spălătură, a fost pusă pe seama eliberării de TNF (tumour necrosis factor) din fagocitele mononucleare.

Integritatea epitelială nu a fost afectată (exceptînd diminuarea pasageră a motilității cililor), iar tulburările funcționale au fost trecătoare. De asemenea, sîngerarea a fost nesemnificativă. Pentru a identifica mai ușor unele aspecte caracteristice ale LBA în diferite boli pulmonare sau sistemice este importantă cunoașterea profilului celular al LBA la individul normal, la fumători, în bronșita acută și cronică (tabelul I).

Se observă că numărul total de celule este mult crescut la fumători, comparativ cu nefumătorii- fumătorii avînd procentual mai multe neutrofile și eozinofile și mai puține limfocite. In cazul bronșitei acute sînt mai puține macrofage, foarte multe neutrofile și mai multe eozinofile.

LBA a fost inițiat în urmă cu aproximativ 20 de ani, pentru investigarea patologiei bolilor interstițiale pulmonare, apreciindu-se că lichidul de spălătură reflectă destul de fidel ceea ce se întîmplă în căile distale și alveole. Au putut fi astfel identificate tablouri cvasispecifice în unele boli, cele mai studiate fiind sarcoidoza, fibroza interstițială difuză și pneumonia de hipersensibilizare.

În sarcoidoză există limfocitoză T, cu valori crescute ale raportului helper/supresor (CD4/CD8). Pneumonia de sensibilizare se caracterizează tot prin alveolită limfocitară, dar cu predominanța subsetului supresor, iar în FID există mai multe neutrofile și eosinofile, cu observația că doar neutrofilia este influențată de tratamentul cortizonic.

O serie de studii s-au axat pe rolul macrofagelor activate în FID, pe mecanismul atragerii celulelor inflamatorii în determinarea alveolitei și pe mecanismul fibrogenezei. Intr-un studiu pe 78 de bolnavi, Weinberger arată cum, pe baza LBA, clinicienii și-au modificat raționamentul în peste jumătate din cazuri.

O altă categorie de boli, în care LBA deține un rol diagnostic important, o constituie bolile de colagen-vasculare (CVD), grup eterogen clinic, marcat adesea de procese inflamatorii pulmonare ce evoluează spre o afectare interstițială asemănătoare FID. Alveolita, identificată cu ajutorul LBA, se caracterizează prin cîteva tipuri de inflamație alveolară (acumulare de PMN și macrofage activate și, ocazional, infiltrație limfocitară), asociată cu fibroză interstițială. Aceste modificări ale lichidului de spălătură pot fi detectate la bolnavi fără afectare pulmonară evidentă clinic sau radiologic, permițînd diagnosticul de alveolită subclinică. Anomaliile sînt mai frecvente la bolnavii cu manifestări extrapulmonare de boală activă și severă. Dintre CVD cu afectare pulmonară, scleroza sistemică progresivă (SSP) și poliartrita reumatoidă (PR) sînt cele mai studiate. In SSP cu afectare interstițială difuză (ILD), definită radiologic și funcțional, s-a găsit o proporție crescută de neutrofile și eozinofile, iar în cazul asocierii SSP cu sindrom Sjögren crește și numărul de limfocite.

În PR fără afectare pulmonară, evidențiată radiologic, în LBA s-a identificat o alveolită limfocitară, iar la cei cu bronșiolită obliterantă sau alte forme de afectare pulmonară s-a evidențiat alveolită cu neutrofile.

În boala lupică (LES), dermatomiozită (DM) și colagenoză mixtă s-au prezentat mai puține studii, dar LBA arată predominanță fie neutrofilică, fie limfocitară, fie ambele.

Dintre studiile privind SSP sînt de menționat încă două, efectuate la Berlin. In primul, s-au prezentat— pe o perioadă de 2 ani—informații comparative furnizate de acesta cu alte metode de investigație (rx, CT, scintigrafie cu ^{65}Ga, teste funcționale). S-a remarcat că funcția pulmonară se deteriorează mai mult în formele de alveolită cu predominanță granulocitară, aceasta sugerînd progresia modificărilor interstițiale și

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Profilul celular mediu în LBA la nefumători (NF) și fumători (FN) normali în bronșita acută (BA) și cronică (BC)

Tipul de celule	NF	FN	BA	BC
Lichid recuperat (ml)	64 ± 3,3	58 ± 3,9	44 ± 4,9	42 ± 3,2
Nr. total celule	86 ± 24	378 ± 95	483 ± 179	248 ± 47
Macrofage (%)	90,3 ± 2,3	93,3 ± 0,7	23,5 ± 6,3	88,4 ± 3,8
Neutrofile (%)	1,2 ± 0,3	2,3 ± 0,6	68,3 ± 8,2	4,8 ± 2,3
Eozinofile (%)	0,2 ± 0,04	0,4 ± 0,12	0,6 ± 0,19	0,3 ± 0,07
Limfocite (%)	7,8 ± 2,2	3,8 ± 0,4	7,4 ± 2,5	6,2 ± 1,4

necesitînd prin urmare o monitorizare mai atentă a bolii.

În cel de al 2-lea studiu, autorii au studiat peptidul procolagen-3 și laminina, ca indicatori ai activării celulelor mezenchimale, în paralel în lichidul de spălătură și în ser, constatînd că valorile crescute în LBA corelează cu evoluția nefavorabilă a bolii, în timp ce valorile serice nu sînt semnificative.

În colagenoze, macrofagele alveolare sînt spontan activate și eliberează diferiți mediatori bioactivi cu rol în patogeneza afectării interstițiale (factor chemotactic pentru PMN, anion superoxid, fibronectina, factor de creștere al fibroblaștilor etc.).

În sarcoidoză, valoarea diagnostică și prognostică a LBA a fost recent revizuită și nuanțată, fiind de asemenea terna multor comunicări. Enzima de conversie a angiotensinei este crescută în majoritatea cazurilor, valoarea ei în LBA fiind mai sugestivă decît cea serică; luată însă izolat, valoarea acesteia este îndoielnică, la fel ca și peptidul procolagenic. Activatorul plasminogenului, imunoglobulinele și fibronectina reprezintă un răspuns larg și variabil, fără valoare diagnostică. Limfocitoza T 4 în LBA are cea mai mare valoare diagnostică, precum și raportul CD4/CD8 (cu valori și peste 3,5). Eliberare spontană de interferon gamma și interleukină 2, ca și unele modificări ale subpopulațiilor macrofagice au fost de asemenea identificate în produsul de LBA de la sarcoidozici.

Referitor la raportul CD4/CD8, trebuie totuși menționat că are valori crescute și în alte boli (berilioză, azbestoză, poliartrită reumatoidă, boala Crohn); el are valori normale în tuberculoză și limfocitoză și scăzute în alveolita alergică extrinsecă, silicoză, infecția HIV, diverse iatrogenii. Alte două studii (japoneze) privind LBA în sarcoidoză au studiat atît fenomenul adeziunii moleculare pe LT și Ma (important pentru formarea granuloamelor), cît și expresia diferențiată a genelor pentru IL-1 și TNF la bolnavii cu sarcoidoză. S-a evidențiat că, în formele cronice de sarcoidoză, gena răspunzătoare de producerea TNF este inhibată, avînd drept consecință persistența inflamației.

Infecțiile pulmonare (ca și astmul bronșic) constituie un domeniu al patologiei în care BAL a cîștigat teren în ultimii ani. LBA este metoda preferată pentru detectarea infecțiilor oportuniste la imunodepresați. Valoarea LBA crește în cazul folosirii anticorpilor monoclonali și a tehnicilor mai noi (tip ADN), dînd posibilitatea evidențierii unui agent patogen în primele 24 de ore. De semenea, folosind culturi cantitative pornind de la LBA "protejat", se pot obține date diferențiate pentru infecția parenchimală reală și colonizare.

Valorea LBA în diagnosticul pneumoniilor este diferită în funcție de etiologie. Aceasta este maximă în infecția cu Pneumocistis carinii, micobacterii și Legionella pneumofilla, este mică în viroze (Citomegalovirus, virusul Herpes simplex, adenovirus, influenza) și este aproape nulă în infecția cu Mycoplasma și Chlamidia (unde diagnosticul se confirmă exclusiv serologic).

POLIANA LERU

Scanned with OKEN Scanner

Un raport internațional privind diagnosticul și tratamentul astmului bronșic

Raportul referitor la diagnosticul și tratamentul astmului (N.I.H., Bethesda, Eur Respir J 1992; 5: 601 - 641) a abordat cîteva probleme dificile referitoare la această boală cronică pulmonară care afectează toate grupele de vîrstă.Grupul de experți propune o definiție operațională a astmului bronșic, considerat o inflamație cronică a căilor aeriene în patogenia căreia sînt implicate mai multe tipuri de celule, inclusiv mastocitul și eozinofilul. La indivizii sensibili, inflamația duce la apariția unor simptome asociate cu obstrucție la flux, de amplitudine variabilă și adesea reversibilă spontan sau sub tratament; inflamația se asociază și cu hiperreactivitate a căilor aeriene la diferiți stimuli. Raportul cuprinde un program referitor la tratamentul și supravegherea astmaticului în șase părți: (1) educarea pacientului în vederea colaborării cu medicul la supravegherea bolii; (2) monitorizarea severității astmului prin determinări ale funcției pulmonare; (3) prevenirea expunerii la factorii care induc criza; (4) planul terapeutic pentru astmul cronic; (5) asistența acutizărilor; (6) supravegherea medical6 de lungă durată.

Se recomandă ca terapia de lungă durată să fie realizată în patru trepte, în funcție de starea actuală, apreciată pe baza criteriilor: clinice (frecvența simptomelor - tuse, wheezing, dispnee — prezența simptomelor nocturne) și funcționale (valoarea PEF exprimată procentual din prezis sau din cea mai bună performanță anterioară a bolnavului, variabilitatea diurnă a PEF).

Prima treaptă terapeutică se referă la pacientul cu astm ușor (PEF peste 80 %, variabilitate sub 20 %): se recomandă beta- agoniști pe cale inhalatorie, la nevoie, sau cromoglicat înainte de expunerea la efort sau la alergenul cunoscut. Dacă pacientul este nevoit să-și administreze tratamentul cu o frecvență mai mare de 3 ori pe săptămînă, se trece la treapta a doua de tratament: se adminstrează un antiinflamator steroidian 200-500 mcg (inițial beclometazonă), asociat cu un betaagonist pe cale inhalatorie; beclometazona se poate crește la 750-800 mcg/zi.

Dacă această terapie nu controlează simptomele, se trece la treapta a treia. Aceasta se aplică de obicei pacienților cu simptome frecvente, cu crize nocturne, cu PEF 60-80 %. Beclometazona se administrează în doze pînă la 1 000 mcg/zi, se adaugă un betaadrenergic cu acțiune de lungă durată și teofilină retard, controlîndu-se concentrația serică (valori de 5-15 mcg/ml). Unii pacienți beneficiază de anticolinergice pe cale inhalatorie.

Treapta a patra se aplică pacientului cu astm sever, cu PEF sub 60 %, variabilitatea diurnă de peste 30 %. Corticoterapia orală se indică a fi administrată în doza minimă eficientă, pe durată scurtă, iar în perioada scăderii progresive, se administrează și corticoizi pe cale inhalatorie; se asociază teofilină retard și betaagoniști pe cale inhalatorie. Participanții la raportul asupra astmului au stabilit de asemenea cîteva recomandări referitoare la criza de astm:

- betaagoniștii se pot administra prin nebulizare, cîte o priză la 20 minute în prima oră de tratament:
- se recomandă ca aminofilina să fie administrată după 4 ore de la începutul tratamentului;
- oxigenoterapia se administrează pînă la atingerea unei saturații de oxigen a hemoglobinei de cel puțin 90 %;
- se pot administra betaagoniști atît i. m., cît și i.v., iar corticoizii i.v.;
- se monitorizează PEF, SaO_2, AV, frecvența respiratorie;
- se contraindică sedarea;
- mucoliticele nu aduc beneficii;
- antibioticele sînt necesare numai în stări febrile, spută purulentă, suspiciune de sinuzită sau complicații bacteriene.

Raportul include recomandări importante asupra supravegherii bolnavului astmatic, obținerea complianței bolnavului, instruirea sa în mînuirea debitmetrului și sistemelor de administrare pe cale inhalatorie a medicamentelor. Toate aceste măsuri riguros analizate sînt rezultatul comunicării de către specialiștii din diferite țări a creșterii prevalenței astmului și mortalității prin această boală.

ALINA ANDREEA IONESCU

Scanned with OKEN Scanner

Al 35-lea congres al Societății Germane de Pneumologie — o nouă apropiere est-vest

Desfășurat în perioada 23-26 septembrie 1992 la Wiesbaden — al 35-lea Congres al Societății de Pneumologie Germane și-a atins scopul propus: reapropierea dintre lumea medicală din Germania de est și vest, dar și o cunoaștere mai bună a realizărilor țărilor Europei de est.

Programul Congresului a constat în prezentarea alternativă a unor referate generale și a unor postere legate de subiecte terapeutice de actualitate. In cadrul unor ateliere ("workshops") organizate de mari case de medicamente s-au dezbătut probleme de terapie modernă a astmului.

La mesele rotunde organizate s-a încercat găsirea răspunsurilor la întrebări lansate în momentul discutării unor teme precum:

- teofilina "up to date"
- tomografie computerizată de înaltă rezoluție
- terapia astmului
- aerosolii în pneumologie
- β_2-mimeticele cu durată lungă de acțiune

Concluziile acestora au fost că: teofilinele retard nu-și merită ultimele locuri în terapia astmului, fiind necesară relansarea lor; tomografia computerizată își păstrează superioritatea față de rezonanța magnetică; strategia terapiei cu ajutorul aerosolilor trebuie reorganizată, iar preparatele betamimetice retard au viitorul asigurat.

Mai interesante s-au dovedit referatele generale cu participarea unor reputați specialiști din Germania, SUA, Canada, Olanda est., care s-au axat pe teme ale căror titluri s-au dovedit foarte atractive. Astfel la tema "Pneumologul ca pioner în cercetarea procesului inflamator" trecîndu-se în revistă progresele făcute în cunoașterea patogenezei inflamatorii din cadrul astmului bronșic, sarcoidozei și mucoviscidozei s-a făcut un bilanț al succeselor terapeutice obținute în Europa, și în Germania în particular. Ca o continuare firească au apărut și următoarele titluri discutate ulterior: "Inflamația căilor aerifere — etiologie și patogenoză" și "Măsurile operative în cazul bolilor căilor aerifere și pulmonare".

Așa cum și-au propus organizatorii, principalul subiect al congresului a fost astmul bronșic încercîndu-se pe parcursul celor trei zile aprofundarea în principal a mecanismelor fiziopatogenice. Nici tuberculoza nu a scăpat atenției participanților. Prof.R.Ferlinz a demonstrat că atît Germania, cît și celelalte țări se confruntă cu creșteri ale incidenței acestei boli, la origine aflîndu-se pe de o parte răspîndirea infecției HIV, iar pe de altă parte numărul mereu crescînd al imigranților care aduc concomitent și patologia preponderentă din țările de origine.

În atenția specialiștilor s-au mai aflat:

- conceptul de hipersensibilizare în terapia astmului
- bolile obstructive și restrictive, spălătura bronhoalveolară
- transplantul pulmonar și carcinomul bronșic
- sindromul de apnee în somn

Posterele prezentate grupat au stîrnit vii discuții. Considerăm că, organizat ireproșabil, congresul și-a atins scopul: reluarea contactelor dintre pneumologii germani din est și vest și cultivarea relațiilor existente odinioară între Societatea de Pneumologie și Tuberculoză din fosta RDG cu țările din est.

Acest congres a fost considerat un punct de referință pentru relansarea pneumologiei germane, permițînd în același timp și relansarea relațiilor dintre Societatea de Pneumologie Germană și cea românească.

Fl. Mihălțan

Scanned with OKEN Scanner

Al XV-lea Congres al Academiei Europene de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI)—Paris 10–15 mai 1992

Desfășurat în Palatul congreselor din Paris în condiții tehnice optime în auditorii de diferite capacități, permițînd sesiuni paralele de comunicări, cu spații mari pentru expunerea de postere, Congresul EAACI s-a bucurat de o largă participare (peste 4.000 de specialiști din 50 de țări). In cuvîntul de deschidere, președintele congresului, prof.F.B.Michel (Montpellier) a evocat prima reuniune în 1950 la Paris a fondatorilor EAACI în frunte cu Pasteur Valery Radot și aniversarea a 90 de ani de la descoperirea anafilaxiei de către Richet și Portier.

Materialele congresului au fost prezentate sub forma unor rapoarte și comunicări susținute de cercetători consacrați în aceste domenii, precum și sub forma de poster (circa 1.400) expuse clasificat și cu program de discuții. Se înțelege de la sine că tematica abordată de prezentatori a fost deosebit de vastă și variată, incluzînd toate domeniile care fac obiectul activităților de cercetare și diagnostic în alergologie și imunologia clinică. In aceste domenii cercetarea face progrese rapide, cunoștințele mecanismelor și aplicațiile alergologice crescînd considerabil chiar în ultimele luni în domenii ca activarea celulară, acțiunile citokinelor și efectele altor mediatori, astfel încît, așa cum s-a exprimat președintele congresului—chiar parcurgerea volumului conținînd rezumatele și comunicările congresului poate evidenția unele date care sînt deja depășite chiar de autorii care lucrează în domeniu.

Cu toate dificultățile pe care le opune o cronică sumară a acestui congres, găsim utilă menționarea succintă a principalelor teme, selectînd cu predilecție pe cele care se referă la domeniul imunopatologiei pulmonare:

- mecanismele de bază ale alergologiei: IgE (imunoreglare, rolul citokinelor, limfocitelor T, reglarea sintezei IgE de către clonele Lyt, afinitatea receptorilor IgE—structură, funcție și perspective terapeutice ș. a.);
- citokinele și alergia: reglarea sintezei IgE, reglarea inflamației alergice, reglarea exprimării IL-5, blocarea IgG4 de către IgE;
- de la epitopi alergenici la imunoterapie: tendințe noi în imunoterapie, structura moleculară a alergenilor, alergene recombinante cu aplicare clinică;
- imunopatogeneza astmului: se subliniază de la început că inflamația cronică a mucoasei joacă un rol important în patogenia astmului, în ciuda faptului că rămîne încă neclară relația precisă dintre această inflamație și simptome, precum și în aprecierea obiectivă a severității bolii. In prezent, din ce în ce mai multe date susțin că inflamația mucoasei în astm este o formă specializată a imunității mediate celular în care limfokinele secretate în principal de celulele CD4T activate orchestrează acumularea și activarea granulocitelor efectoare, în special eozinofile. Produsele de secreție ale eozinofilelor (proteine granulare preformate și mediatori lipidici nou-formați) au fost implicate în modificările fiziopatologice care însoțesc astmul, cum sînt leziunile epiteliale, hipersecreția de mucus, creșterea permeabilității vasculare. Aceste efecte sînt presupuse ca răspunzătoare de hiperreactivitatea bronșică. Această concepție nouă despre astm ca boală inflamatorie cronică cu exacerbări acute are implicații foarte importante în conducerea tratamentului.

S-a subliniat apoi rolul celulelor endoteliale în astmul bronșic constînd în eliberarea de factori chemotactici pentru neutrofile și în constituirea de celule țintă pentru anticorpii anticelule endoteliale, evidențiată la subiecții cu astm sever, contribuind la desvoltarea proceselor inflamatorii care însoțesc astmul bronșic.

Elemente noi de cunoaștere au fost aduse cu privire la rolul eozinofilului și al mastocitului. De fapt mastocitul reprezintă o populație heterogenă de celule cu rol preponderent în prima fază a reacției alergice, cu rol important în dezvoltarea inflamației alergice mediată de citokine.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește rolul macrofagului în astm, date care au început să se acumuleze recent arată rolul important pe care îl dețin macrofagele căilor aeriene (nu numai macrofagul pulmonar — noțiune nouă) în cadrul procesului inflamator ce însoțește astmul. Hiperreactivitatea macrofagului se însoțește de efecte vătămătoare care contribuie la intensificarea inflamației bronșice. Această activare poate fi modulată prin măsuri terapeutice.

S-au mai prezentat și tendințe în farmacoterapie, o sinteză fiind conținută în programul american de diagnostic și tratament al astmului.

Au fost de asemenea expuse urgențele alergice, precum și astmul la copil cu particularitățile sale, accentuîndu-se asupra prevenirii astmului și imunoterapiei specifice la copil; deoarece imunoterapia care a fost mult folosită induce fenomene secundare alergice, s-a recomandat recent aplicarea acesteia numai în cazuri cu simptome rebele la tratament, ceea ce nu e totdeauna corect, deoarece acești pacienți sînt cei mai predispuși la reacție față de alergenul injectat. In viitor se întrevede posibilitatea de a utiliza epitopi recombinanți și limfokine pentru inducerea toleranței la nounăscuți și sugari. In ceea ce privește tematica lucrărilor poster, aceasta a cuprins un spectru foarte larg de domenii, dintre acestea un număr important s-au referit la imunopatogeneza astmului bronșic, inflamație, citokine și alergie, celule și mediatori ai inflamației alergice în astm, precum și la imunodeficite, epidemiologia și genetica alergiei, alergia copilului, alergia de mediu și ocupațională (prevenire și programe educaționale), tendințe noi în farmacoterapie.

În ansamblu acest congres a evidențiat dezvoltarea deosebit de dinamică, mai ales în ultimii ani, a alergologiei și imunologiei clinice.

G. ALGEORGE

RECENZIE

RUDOLF FERLINZ: DIAGNOSTIK IN DER PNEUMOLOGIE
GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART ȘI NEW YORK, 1992

A flat la a doua ediție, acest manual al pneumologului modern reprezintă un breviar cu valențe tehnice deosebite care, în condițiile efortului diagnostic impus de complexitatea etiologică, patogenică și patofiziologică a tabloului diverselor afecțiuni bronhopulmonare, constituie un sprijin al treptelor de investigație a diverselor afecțiuni. Autorul, descriind diferitele elemente din arsenalul clinic și paraclinic, delimitează posibilitățile și limitele diverselor metode de diagnostic, arătînd în același timp necesarul de personal, aparatură și cunoștințe tehnice. Așa cum se subliniază, numai cunoașterea tuturor posibilităților de investigație și combinarea cu înțelegerea clinică permite un diagnostic diferențial eficace. Privirea sinoptică a tabloului paraclinic este făcută în următoarea ordine:

1. metode radiologice (diagnosticul sonografic);
2. metode endoscopice și bioptice (bronhoscopia, aspirația transtraheală, puncția transcutanată și biopsia pleurală, spălătura bronhoalveolară, biopsia pulmonară, mediastinoscopia, toracoscopia, toracotomia și biopsia pleurală);
3. diagnosticul morfologic (metode de cercetare, diagnosticul anatomo-patologic);
4. diagnosticul funcțional pulmonar (spirografia, oximetria, investigarea complianței, pletismografia, factorul de transfer, ergometria testelor funcționale combinate, gazometria);
5. metode de diagnostic nuclear (scintigrafia de perfuzie, scintigrafia de ventilație și diagnosticul tumoral);
6. cercetarea circulației pulmonare (radiologică, electrocardiografică, ecografică, vectorcardiografică);
7. diagnosticul sindromului de apnee în somn;
8. diagnosticul biochimic (alergologic, al fenomenului autoimun, al parametrilor inflamatori, serologia infecției, markerii tumorali ai revărsatelor pleurale, statusul inhibitorilor de protecție al infecției cu HIV);
9. testul de provocare (cutanată);
10. diagnosticul microbiologic (bacteriologic, virologic, micologic, parazitologic).

Manualul ține pasul cu dezvoltarea rapidă a pneumologiei avînd o serie de actualizări în ediția a doua, prin introducerea unor noi subcapitole asupra rezonanței magnetice, sonografiei și spălăturii bronhoalveolare. Problematica complexă a investigației imunologice este abordată sub o nouă formă și complet actualizată.

Monografia profesorului Ferlinz reprezintă un ghid instructiv, accesibil tuturor categoriilor de pneumologi, avînd calitățile imprimate de autor, un recunoscut specialist antrenat și în patologia specifică internistului.

FL. MIHĂLȚAN

Scanned with OKEN Scanner

Tematica pentru examenele de medic specialist specialitatea pneumoftiziologie

I PROBA SCRISĂ

1. Anatomia și morfopatologia aparatului respirator.
2. Fiziologia și fiziopatologia respirației.
3. Răspunsul imun la nivelul aparatului respirator (mecanisme imune, celule, mediatori).
4. Diagnosticul bacteriologic în clinica infecțiilor respiratorii netuberculoase.
5. Insuficiența respiratorie acută și cronică.
6. Astmul bronșic.
7. Bronhopneumopatia cronică obstructivă.
8. Pneumopatiile interstițiale și fibrozele pulmonare difuze.
9. Patologia congenitală pulmonară.
10. Sarcoidoza.
11. Infecții respiratorii acute.
12. Bronșiectaziile.
13. Abcesul pulmonar.
14. Patologia micotică pulmonară.
15. Parazitoze cu determinare pulmonară.
16. Epidemiologia bolilor respiratorii cronice.
17. Epidemiologia tuberculozei.
18. Diagnosticul bacteriologic în tuberculoză și mycobacterioze.
19. Morfopatologia tuberculozei.
20. Patogenia tuberculozei.
21. Tuberculoza primară și complicațiile ei.
22. Tuberculoza secundară.
23. Asociații agravante ale tuberculozei cu alte afecțiuni sau stări fiziologice.
24. Tuberculoza și infecția cu HIV.
25. Tratamentul tuberculozei (principii, medicamente, tehnică, regimuri.
26. Măsuri de luptă antituberculoasă (programe, organizare, evaluare).
27. Patologia respiratorie la imunodeprimați.
28. Mycobacteriozele pulmonare.
29. Tumori pulmonare benigne.
30. Tumori pulmonare maligne—primitive și secundare.
31. Patologia mediastinală.
32. Cordul pulmonar.
33. Hipertensiunea arterială pulmonară.
34. Edeme pulmonare.
35. Patologia tromboembolică pulmonară.
36. Sindromul de detresă respiratorie.
37. Sindromul apneei în somn.
38. Patologia pleurală.
39. Determinări pulmonare în colagenoze și alte boli sistemice.
40. Patologia pulmonară cu caracter profesional.

II Doua probe clinice din aceeași tematică.

III Proba practică

1. Investigația epidemiologică în patologia pulmonară.
2. Tehnici microbiologice, microscopice utilizate în pneumoftiziologie (efectuarea frotiurilor, colorare, interpretare).
3. Examene microbiologice prin culturi și antibiograme în pneumoftiziologie.
4. Diagnosticul imagistic—interpretare, documente. a. Tomodensitometria (T.C., RMN). b. Investigația scintigrafică. c. Investigația radiotomografică fără substanță de contrast. d. Investigația radiotomografică cu substanță de contrast.
5. Puncția ca mijloc de investigare în pneumologie (efectuarea și interpretarea rezultatelor de laborator).
6. Explorarea bioptică în diagnosticul pneumologic (interpretare și/sau efectuare).
7. Investigația funcțională a aparatului respirator (interpretare buletine de laborator, descrierea tehnicilor).
8. Investigația imunologică (indicații valoare diagnostică, interpretare în context clinic).
9. Efectuarea IDR la tuberculină— interpretare și evaluare rezultate.
10. Efectuarea BCG—interpretare și evaluare rezultate.
11. Metode endoscopice de investigații în patologia toracică (tehnică, indicații, interpretare buletine de laborator).
12. Tehnici de asistare și resuscitare ventilatorie.
13. ECG—interpretare buletine de laborator.
14. Alte investigații cardiovasculare în diagnosticul pneumoftiziologic (interpretare și evaluare).
15. Investigația funcțională renală—interpretare buletine de laborator.
16. Investigația funcțională hepatică—interpretare buletine de laborator.

Scanned with OKEN Scanner

Pneumoftiziologia vol XLI, nr. 2–3, 1992

DIN ACTIVITATEA SRPF

SIMPOZION INTERJUDETEAN DE PNEUMOFTIZIOLOGIE — BRAD 1992

În zilele de 24–25 septembrie 1992, s-a desfășurat la Sanatoriul de pneumoftiziologie Brad (jud.Hunedoara) un Simpozion interjudețean de pneumoftiziologie, prilejuit de aniversarea a 50 de ani de la înființarea acestuia.

Simpozionul s-a bucurat de participarea a numeroase și prestigioase cadre medicale universitare din București, Cluj, Craiova și Timișoara, cercetători științifici din Institutul de pneumoftiziologie "Marius Nasta", București, medici cu bogată experiență și autoritate profesională din servicii de pneumoftiziologie, interne, laborator, medicină generală etc., aparținînd atît județului Hunedoara, cît și altor județe din țară.

Din desfășurarea momentului jubiliar, ce a precedat lucrările Simpozionului, din alocuțiunea doctorului Ionel Circo — directorul unității — precum și din cuvintele de apreciere adresate de o serie de personalități prezente cu acest prilej la Brad, s-a reținut activitatea laborioasă și profund umană pusă în slujba redării sănătății celor suferinzi și desfășurată cu admirabilă consecvență timp de jumătate de veac. S-au făcut auzite cuvinte elogioase la adresa unor nume de medici, precum Eugen Iliescu, Constantin Vidrașcu, Ștefan Dumitru, Grigore Gherman, Stelian Ivașcu, Ion Lică și a altora care, împreună cu colaboratorii apropiați, au contribuit de-a lungul timpului la continua perfecționare a organizării sanatoriului prin amenajarea unor servicii indispensabile unui diagnostic solid fundamentat (radiologie, bronhologie, explorări funcționale etc.), a creerii și existenței timp de mai mulți ani a unui serviciu de chirurgie toracică, a amorsării unor prime cercetări în domeniul silicozei. Devenind pe parcursul anilor o școală de temeinică instruire în ftiziologie, consacrînd în cadrul unității sau permițînd afirmarea în afara acesteia a unor nume de referință în combaterea tuberculozei, unitatea se află astăzi în fața unei redimensionări a preocupărilor prin însăși evoluția specialității de pneumoftiziologie. Tînărului colectiv medical, deosebit de entuziast, i se deschid perspective certe de creștere a calității actului medical și a prestigiului sanatoriului din Brad.

În ceea ce privește programul Simpozionului, acesta a fost structurat, pe parcursul celor două zile, într-o sesiune de comunicări (cu subiecte consacrate tuberculozei și bolilor pulmonare netuberculoase), ce a constituit apanajul primei zile, și o "masă rotundă" cu tema "asistența bolilor netuberculoase" (moderatori prof. dr. doc. Virgiliu Golli—Craiova și conf.dr. Paul Stoicescu—București), în cea de a doua zi. Ne vom opri asupra sesiunii de comunicări ce s-a derulat pe parcursul primei zile a Simpozionului, urmînd ca lucrările "mesei rotunde" să fie publicate în extenso ulterior.

Din prima comunicare aparținînd seriei celor ce au abordat aspecte ale patologiei pulmonare netuberculoase și intitulată "Analiza perspectivelor terapeutice la bolnavii depistați cu cancer bronhopulmonar" (conf.dr. Paul Stoicescu și colab., București) s-a reținut, ca un imperativ al momentului, adoptarea unei optici generale unitare în ceea ce privește atitudinea terapeutică cea mai adecvată față de localizarea pulmonară a neoplasmului.

În continuarea lucrărilor, s-a reliefat rigoarea științifică și valoarea deosebită pentru practica medicală (confruntată nu numai cu "banalități", ci și cu "raritați") a comunicărilor: "Manifestări respiratorii în cadrul facomatozelor" (dr. I.Petrui - Brad și conf. dr. P.Stoicescu—București); "Interrelațiile neoplasm bronhopulmonar — supurații bronhopulmonare" (dr. N.A.Pisel — Deva și dr. I.D.Petrui — Brad), precum și "Manifestări respiratorii în cadrul sclerodermiei" (dr.Emilia Tabacu — Breaza, conf. dr.P.Stoicescu și dr. St.Duțu — București).

Comunicarea "Valoarea tratamentului cu LASER prin endoscopie în cazurile de tumori traheo-bronșice benigne" (dr.M.Bogdan — București, în colaborare cu un colectiv de medici de la Centre Chirurgical Marie Lannelongue, Paris) ne-a demonstrat încă o dată că progresele în domeniu reclamă și în țara noastră, măcar pentru principalele servicii de bronhologie, o dotare în pas cu acestea. Asupra unora din preocupările serviciului de explorări funcționale al Institutului de

Scanned with OKEN Scanner

pneumoftiziologie "Marius Nasta", cei prezenți au putut lua cunoștință din comunicările privind "Afectarea funcției respiratorii a plămînului în LES" (dr.Graziella Bistriceanu și colab.) sau asupra "Diferitelor tipuri de evoluție funcțională în pneumopatiile interstițiale difuze în raport cu substratul morfopatologic" (dr.Daniela Ghiculete și colab).

Existența unor continue preocupări științifice într-o unitate sanatorială de profil (Geoagiu) a fost demonstrată și prin comunicarea "Posibilități de tratament în pneumologie ale BIO FEED BACK-ului alfa-cerebral" (Dr.Smaranda Zănescu—Geoagiu). In sfîrșit, aria preocupărilor etalate nu putea să facă abstracție de aspectele concrete medico-sociale, așa încît comunicarea" Incidența pierderii capacității de muncă (a pensionarilor) prin boli bronhopulmonare cronice" (dr.V.Guidea, dr.I.Todea—Deva) a satisfăcut pe deplin această valență.

Cu privire la seria de comunicări dedicate tuberculozei, acestea au fost inaugurate de dr. Emil Corlan (București) care, în cadrul a 3 comunicări (la două cu colaboratori), a adus în prim planul atenției auditoriului problemele actuale ale luptei antituberculoase în România, necesitatea optimizării circuitului informațional destinat supravegherii epidemiologice a tuberculozei, precum și direcțiile spre care trebuie să se îndrepte activitatea de combatere a acestei afecțiuni în județul Hunedoara, plecînd de la dinamica unor indicatori epidemiologici din ultimii 5 ani (preponderent asupra depistării bolii, investigației deficitare în prezent, a examenului bacteriologic pentru bK și a ridicării calității chimioterapiei).

Modalitățile actuale de depistare a bolii la nivelul unui cabinet de specialitate ce deservește un teritoriu cu multiple probleme medico-sociale au reieșit, cu concluzii demne de reținut pentru momentul actual de recrudescență a tuberculozei, din comunicarea cu acest subiect aparținînd medicilor de la cabinetul de pneumoftiziologie din Hunedoara (dr.Carmen Oproescu, dr.L.Bologa și dr.Magdalena Frankfurt).

Necesitatea creșterii accesibilității la examenul histopatologic (puncție-biopsie) și bacteriologic în diagnosticul etiologic al pleureziilor, s-a desprins dintr-o lucrare avînd ca subiect "Aspecte epidemiologice ale pleureziilor tuberculoase în România" (dr. C.Didiescu și colab.—Buc.).

Relevante pentru rigoarea preocupărilor de ordin epidemiologic ale unor colective de pneumoftiziologi participante la sesiunea științifică au fost comunicările referitoare la "Evoluțiile endemiei tuberculoase din teritoriile județelor Cluj" (conf.dr.C.Zamora și colab) "Hunedoara" (dr. Maria Neagu)

O serie de alte comunicări au vizat probleme de terapie, între acestea considerînd că necesită o mențiune specială cea intitulată "Imunomodelarea asociată chimioterapiei" o nouă perspectivă de ameliorare a performanțelor operaționale" (dr.C.Marica și colab.-București). Rezultatele preliminare ale unui experiment utilizînd "imunoterapia cu M.Vaccae" deschide perspective favorabile de rezolvare a bolnavilor cronici tuberculoși.

Rezultatele favorabile ale utilizării în chimioterapia inițială a tuberculozei pulmonare a "regimurilor intensive de scurtă durată (6 luni)" au reieșit pregnant atît din studiul efectuat la Clinica de pneumoftiziologie Timișoara, în colaborare cu Spitalul antituberculos Lipova (indice de negativare bacteriologică de 96,6% la 5 ani de la încheierea TSS — conf.dr.D.Cioflec și colab), cît și din comunicarea avînd ca lot de referință bolnavii internați în ultimii 5 ani în sanatoriul Geoagiu (dr.Lucia Bulugean).

O cotă de interes aparte a avut-o comunicarea "Terapia bronhologică în fistula ganglio-bronșică la copil" (dr.V.Mangiulea, dr. Emilia Crișan, dr.M. Ilie—București), un studiu edificator pe un număr remarcabil de cazuri, însumînd 4.288 copii.

În sfîrșit, colectivul Clinicii de pneumoftiziologie din Cluj (conf.dr.C.Zamora, dr.Daniela Homorodean și colab.) a dorit să prezinte concluziile unui interesant "Studiu asupra sensibilității micobacteriilor la medicamentele antituberculoase în cazul bolnavilor nou-depistați".

Alte comunicări, precum și discuțiile ce s-au purtat în cele două sesiuni, din care nu puteau să lipsească și referiri la "combaterea tabagismului" (conf. dr. G.Petrescu) privind această activitate în județul Cluj și rezultatele unei anchete privind incidența fumatului la corpul didactic în unele licee bucureștene, coordonată de dr.Fl.Mihălțan), au constituit și din acest punct de vedere prilej de satisfacție legat de nivelul științific ridicat al Simpozionului.

O remarcă specială pentru afirmarea pe plan științific, cu acest prilej, a unor numeroși medici tineri, semnalare care sperăm să nu rămînă singulară ...

CR.DIDILESCU

SESIUNI DE COMUNICĂRI ȘTIINȚIFICE — ARGEȘ, BACĂU, GALAȚI, BRAȘOV.

În cursul semestrului al doilea al anului 1992, au avut loc în cadrul unor secții de pneumoftiziologie ale filialelor județene aparținînd SRPF, sesiuni de comunicări științifice la care și-au dat concursul și membri

din conducerea Societății, precum și alte cadre cu recunoscut prestigiu profesional. Consemnăm dintre acestea :

Secția de Pneumoftiziologie filiala Argeș

La 19 August, la Pitești, s-a desfășurat la Spitalul județean o sesiune de comunicări, care pe lîngă problematica de prevenire și combatere a tuberculozei ca: "Riscul de îmbolnăvire și deces prin tuberculoză în România"—dr.D.Plopeanu și colab. (Institutul de Pneumoftiziologie), "Evoluția endemiei tuberculoase în ultimii 10 ani în județul Argeș"—dr.Florica Fărcaș și colab. (Spitalul de Tuberculoză Pitești) și "Aspecte ale morbidității prin tuberculoză extrarespiratorie în România"— dr.C.Didilescu și colab. (Institutul de Pneumoftiziologie), a cuprins și un subiect de radiologie ce a trezit un real interes din partea unor categorii de medici prezenți la sesiune și aparținînd altor specialități: "Probleme ale diagnosticului opacităților sinusului cardio-frenic drept" — conf.dr.doc.Fl.Barcan (Institutul de Pneumoftiziologie).

Secția de Pneumoftiziologie filiala Bacău

La 7 Octombrie au avut loc:

- Masă rotundă consacrată prevenirii și combaterii tuberculozei copilului (moderator dr.Roșu Aurica, șefa secției de ftiziopediatrie a Spitalului de tuberculoză Bacău, iar participant din cadrul conducerii SRPF dr.C.Didilescu; au luat parte medici pediatri, infecționiști și de medicină generală din municipiul Bacău).
- Sesiune de comunicări științifice, dintre acestea consemnînd: "Semnificația clinic-epidemiologică a formelor L de Mycobacterium tuberculosis" (dr.biol.Olga Moldovan, Institutul de Pneumoftiziologie), "Ancheta epidemiologică" — mijloc de depistare a tuberculozei pulmonare pe teritoriul dispensarului de tuberculoză Bacău în sistem integrat (dr.Aurica Roșu și colab., Spit. de tuberculoză Bacău).

Secția de pneumoftiziologie filiala Galați

La 21 Octombrie, la Galați a avut loc o sesiune de comunicări științifice cu o tematică variată, din domeniul pneumoftiziologiei și chirurgiei toracice. Au luat parte și medici pneumoftiziologi din Brăila.

Iată titlurile subiectelor abordate:

"Reflecții pe marginea întîrzierii în izolarea și începerea tratamentului la bolnavii cu tuberculoză pulmonară"— dr.Tănase Caton și colab., Spit. de tuberculoză Galați;

"Tradiție și inovație în terapia inhalatorie a aparatului respirator"—prof.dr.E.Corlan, Institutul de Pneumoftiziologie;

"Aspecte epidemiologice ale pleureziilor tuberculoase în România" - dr.C.Didilescu și colab., Institutul de Pneumoftiziologie;

"Tumorile timice—considerații diagnostice"—dr.Alex.Iurea și colab., secția de chirurgie toracică a Spitalului de tuberculoză Galați.

Secția de pneumoftiziologie filiala Brașov

La 22 Octombrie, la Brașov a avut loc o sesiune de comunicări cu subiecte de deosebită actualitate pentru medicii pneumoftiziologi. Menționăm din rîndul acestora:

"Imunomodularea asociată chimioterapiei antituberculoase—o nouă perspectivă de ameliorare a performanțelor operaționale ? — dr.C.Marica și colab., (Institutul de Pneumoftiziologie);

"Corpi străini intrabronșici la copii"—dr.I.Rogoz și colab. (Secția ftiziopediatrie a Spitalului de pneumoftiziologie Brașov și

"Rezultate preliminare într-un studiu epidemiologic asupra asocierii SIDA-tuberculoză" — dr.Delia Marta (Institutul de Pneumoftiziologie)

CR.DIDILESCU

OASPEȚI ELVEȚIENI AI SRPF

Între 7.XI.1992 și 12.XII.1992, Societatea Română de Pneumoftiziologie a primit vizita delegației Societății Elvețiene de Pneumologie, secție a Asociației Elvețiene contra tuberculozei și bolilor pulmonare formată din Dr. Thierry Rochat (Geneva) și Dr. Werner Karrer (Montana).

Misiunea delegației a fost de a se documenta la fața locului și a face o expertiză asupra stadiului actual și necesităților în domeniul pneumologiei din țara noastră, expertiză destinată și să evalueze oportunitatea și perspectivele elaborării unor proiecte care ar putea beneficia de asistența financiară pe care guvernul elvețian o acordă guvernului României.

Scanned with OKEN Scanner

Oaspeții elvețieni au vizitat Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", unitățile pneumoftiziologice din Brașov și sanatoriul de tuberculoză Moroeni.

În cursul vizitelor s-au organizat lectorii în cadrul cărora colegii elvețieni au expus referatele:

"SIDA și tuberculoza" (Dr. Thierry Rochat, București)

"Tratamentul și acțiunea beta-2 agoniștilor în astmul bronșic" (Dr. Thierry Rochat, București)

"Concepte actuale în tratamentul bronșitei cronice obstructive" (Dr. Werner Karrer, București și Brașov).

Pe parcursul vizitei au avut loc repetate întîlniri cu conducerea Societății Române de Pneumoftiziologie a Institutului de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" și a Clinicii de Pneumoftiziologie UMF București, precum și cu colectivele unităților vizitate. Drept rezultat s-a elaborat un material informativ privind "starea actuală și nevoile prezente și viitoare ale pneumologiei în România", precum și cinci proiecte de asistență și/sau cercetare, care vor fi prezentate conducerii Asociației Elvețiene contra Tuberculozei și Bolilor Respiratorii și prin intermediul acesteia, guvernului elvețian.

Materialele menționate au fost, concomitent, transmise și Ministerului Sănătății.

O. Bercea, Delia Marta

AL 2-LEA COLOCVIU FRANCO-ROMAN DE PNEUMOLOGIE
București 26–28 noiembrie 1992

Colaborarea dintre Societatea Română de Pneumoftiziologie (SRPF) și Société de Pneumologie de Langue Française a căpătat un nou elan începînd cu anul 1990, de cînd s-au restabilit primele contacte.

Acestea reluau legături tradiționale care, debutate în perioada interbelică, au marcat un declin în ultimii 25 de ani, — declin datorat înăspririi "cenzurii" relațiilor internaționale în România, iar pe de altă parte întîrzierii evoluției "ftiziologiei" românești către "pneumologie".

Ca o concretizare a noilor legături create, în luna octombrie 1991 a avut loc un prim Colocviu de Pneumologie Franco-Român în București. Cu acea ocazie s-au desbătut mai multe teme generale de patologie pneumologică (insuficiența respiratorie, infecțiile respiratorii, astmul bronșic, neoplasmul bronhopulmonar), dar mai ales s-a exprimat dorința bipartită de a amplifica și îmbogăți colaborarea intersocietară franco-română. Această intenție s-a concretizat în pregătirea celui de al doilea Colocviu, al cărui scop a fost multiplu:

1. crearea premizelor unei colaborări pe termen mediu (2–3 ani) între pneumologii francezi și cei români;
2. tema abordată să fie de interes practic major pentru pneumologia românească;
3. rezultatele să aibă aplicabilitate imediată și concretă, urmărind ameliorarea unor standarde actuale românești;
4. să contribuie la restituirea adevăratei identități a specialității de Pneumologie în România.

Astfel, de comun acord, al 2-lea Colocviu Franco-Român de Pneumologie de la București și-a propus drept temă: "Asistența bolnavilor cu astm bronșic în România".

Colocviul s-a desfășurat pe durata a 3 zile după următorul principiu: primele două zile organizate sub forma unor mese rotunde pe 11 subiecte, fiecare subiect cu durată de o oră, beneficiind de o moderație franceză și una română și permițînd participare activă de sală a tuturor celor prezenți; ziua a 3-a a fost dedicată lucrului "în grup expert" între pneumologii francezi și pneumologii români în vederea conceperii concrete a obiectivelor de cercetare în perioada următoare și a modului de colaborare intersocietară pentru atingerea acestor obiective.

Cele 11 subiecte abordate în primele două zile au fost următoarele: 1) aspecte clinice ale astmului bronșic, 2) aportul diagnostic al explorărilor imunologice, 3) aportul diagnostic al explorărilor funcționale respiratorii, 4) particularități ale astmului bronșic la copil, 5) metodologia studiilor epidemiologice, 6) informare asupra studiului multicentric european referitor la astmul bronșic la copil (cu prezentare de proiect), 7) corticoterapia orală și inhalatorie, 8) bronhodilatatoarele, 9) evitarea alergenilor— desensibilizarea, 10) alte mijloace terapeutice în astmul bronșic, 11) particularități terapeutice la copil.

Participarea la colocviu a fost prestigioasă. Pe versantul francez sau aflat: Prof.dr. Gabrielle Pauli (Strassbourg) — președinta în funcție a Societății de pneumologie de limba franceză S.P.L.F. (subiectele 2 și 9), Prof. dr. Pierre Duroux (Paris),—vicepreședintele în funcție a S.P.L.P. (subiectul 7), Prof. dr. Jean—Louis Racineux (Angers)—redactorul șef al "Revue des Maladies Respiratoires" (subiectele 3 și 8), Prof. dr. André Bernard Tonnel (Lille)—membru în Comitetul Director al S.R.L.F. (subiectele 1 și 10), Prof. dr. Pierre Scheinmann (Paris) — pediatru pneumolog (subiectele 4 și 11), Prof. dr. Denis Charpin (Marseille)—pneumolog—alergolog (subiectele 5 și 9), dr. Dan Teculescu (Nancy)—explorationist— cercetător

Scanned with OKEN Scanner

I.N.S.E.R.M. (subiectul 6), Prof.dr. Etienne Lemarié (Tours) — membru în Comitetul director al S.P.L.F., coordonatorul grupului de pneumologi francezi.

Pe versantul românesc s-au aflat: Prof.dr.doc. Ovidiu Bercea, Prof.dr. Emil Corlan, Prof. dr. Mircea Maiorescu, dr. Stefan Dutu, Conf. dr. Paul Stoicescu, dr. G. Algeorge, Conf. dr. Rodica Radu, dr. Miron Bogdan, dr. Nicoleta Bîscă, dr. Constantin Marica, dr. Mirela Mitrea, dr. Delia Marta, dr. Mariana Dobre, dr. Alina Duțu, dr. Anca Macri, dr. Graziela Bistriceanu, dr. Daniela Ghiculete, dr. Roxana Dorobanț, dr. Roxana Bumbăcea. In sală s-au aflat în permanență între 60 și 150 de participanți incluzînd medici specialiști pneumologi, internişti, pediatri, alergologi, medici de medicina muncii, farmacologi, farmaciști, explorationiști, medici secundari în specialitatea pneumologie (pneumoftiziologie), medici de medicină generală, studenți etc. Competența participanților români exprimă elocvent vocația de interdisciplinaritate a temei abordate și interesul pe care l-au stîrnit dezbaterile colocviului. La fiecare subiect, inițial moderatorul francez a expus standardele franceze și internaționale actuale ale problemei (timp de circa 20 de minute); moderatorul român a evocat nivelul actual al problemei în țară (timp de circa 10 minute); restul de timp a fost dedicat comunicării cu sala (prezentare de experiență proprie, întrebări, dezbateri). S-au înregistrat 69 de intervenții românești din sală.

Desfășurate într-un ritm alert, lucrările primelor două zile au permis următoarele constatări: 1) absența de date epidemiologice la zi privind astmul bronșic în România, 2) absența unei informări satisfăcătoare a masei de medici români privind conceptele moderne de etiopatogenie a bolii astmatice, 3) absența unui punct de vedere unitar printre practicienii români asupra criteriilor de diagnostic în astmul bronșic, 4) frecvente dificultăți și în grupul francez în exprimarea unei unități de vederi privind terapeutica astmului bronșic, în timp ce în România nu s-au impus în marea masă a practicienilor conceptele majore generale de terapeutică modernă a bolii astmatice.

Ziua a 3-a a Colocviului de Pneumologie s-a desfășurat sub forma unei întîlniri "în grup de experți" a oaspeților francezi și pe versantul românesc o formație reunind medici specialiști pneumologi, pediatri, alergologi, explorationiști. Primul obiectiv a fost evaluarea măsurii în care prevederile Consensului Internațional privind asistența astmului bronșic (atît în vederea americană de la Bethesda, cît și în varianta europeană) se dovedesc implementabile în România, țară cu tradiție și structuri medicale de tip "european", dar cu mijloace materiale profund deficitare. Al doilea obiectiv a fost conceperea unui program de cercetare a prevalenței astmului bronșic în România, avînd în vedere caracterul prioritar al evaluării epidemiologice, punct de pornire pentru orice elaborare de politică medicală eficientă; cifrele fiabile privind epidemiologia astmului bronșic datează la noi de circa 25 de ani, timp în care pe plan mondial au avut loc modificări de prevalență a astmului bronșic. In final s-au propus și analizat posibilitățile concrete de sprijinire de către partea franceză a acestor demersuri, avînd în vedere experiența și standardele pneumologiei din Franța. Obiectivul final al acestei colaborări îl constituie elaborarea unui "Plan de asistență medicală a astmului bronșic în România", care să fie oferit Ministerului Sănătății din România ca proiect de optimizare a politicii medicale privind această boală, estimată de noi ca avînd o prevalență între 600.000 și 800. 000 de bolnavi. S-a subliniat încă o dată necesitatea demersului interdisciplinar ca o condiție a succesului. S-au dezbătut la închiderea colocviului și perspectivele de colaborare între S.P.L.F. și S.R.P.F. în perioada imediat următoare. Lucrările Colocviului s-au desfășurat în Amfiteatrul Mare al Facultății de Medicină din București. Ele s-au bucurat de standardele internaționale ale unei asemenea manifestări, fiind asigurată funcționarea ireproșabilă a materialului tehnic de proiecție de imagini, de amplificare de sunet, de înregistrare a tuturor dezbaterilor (dr. Mihai Jalbă), o mediatizare corespunzătoare, elaborarea documentelor finale, desfășurarea optimă a programului social, transportul prompt și comod al participanților etc. (secretariat general dr. Miron Bogdan, secretariat tehnic dr. Delia Marta). Grupul de organizare format din tineri medici specialiști sau secundari pneumologi (pneumoftiziologi) a funcționat ireproșabil.

Latura deficitară a Colocviului Franco-Român de Pneumologie ni s-a părut a fi prea mica participare a membrilor S.R.P.F. din afara Capitalei, excepția fericită consemnînd-o prin prezența unor distinși confrați pneumologi din Deva (dr. N.A.Pisel), Oradea (dr. A.Popa), Brașov, Rîmnicu Vîlcea. Intreaga acțiune nu ar fi fost posibilă fără sponsorizarea generoasă a Fundației SOROS și fără contribuția Serviciului Cultural al Ambasadei Franței la București (mulțumiri speciale domnilor Thierry Vielle, Christian Duhamel și doamnei Catherine Brial) și a Institutului Francez din București (aceleași mulțumiri domnului Norbert Dodille).

Consemnăm desfășurarea lucrărilor celui de al 2-lea Colocviu Franco-Român de Pneumologie cu satisfacția faptului pozitiv împlinit, eveniment deosebit și totodată etapă importantă în ceea ce ne dorim cu toții — întărirea cooperării medicale internaționale, creșterea standardelor pneumologiei românești și ameliorarea asistenței medicale în România.

M. BOGDAN

Scanned with OKEN Scanner

În atenția colegilor pneumoftiziologi

Conform ord.nr. 1013 din 13 oct.1992 al Ministerului Sănătății, medicii ftiziologi și ftiziopediatri specialiști sau primari devin pneumoftiziologi pe data emiterii ordinului.

Ordinul a fost trimis tuturor Direcțiilor Sanitare județene și a Capitalei pentru conformare.

Scanned with OKEN Scanner

Recomandări pentru autori

Materialele care se trimit spre publicare în "Pneumoftiziologia" trebuie să fie dactilografiate la 2 (două) rînduri, pe o singură față, în două exemplare. Articolele vor cuprinde, în ordine: titlul, autorii și locul de muncă; introducere, material și metodă, rezultate, discuții și concluzii, bibliografia și — pe pagini separate —rezumatele (în limbile română, franceză și engleză). La "rezultate" se vor include și eventualele tabele. Iconografia trebuie să fie reprezentativă și să fie executată suficient de clar pentru a putea fi reprodusă la tipar. Tabelele vor fi numerotate și vor avea un titlu, iar iconografia va fi însoțită de explicația figurilor, dactilografiată pe o pagină separată.

Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși: 15 pagini dactilografiate pentru un referat general, 12 pagini pentru o cercetare originală, 6 pagini pentru o prezentare de caz, 1 1/2 pag. pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat de pe o lucrare străină.

Numărul de tabele și figuri din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate (de exemplu, pentru un articol de 10 pagini, numărul de tabele sau figuri, împreună, nu va fi mai mare de 10/2-1=4).

Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină A4.

Referințele bibliografice vor cuprinde: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (prescurtat—v. mai departe), volumul și paginile. Exemplu: Ionescu I., Georgescu S., Intradermoreacția la PPD, Rev St Med 1952; 21: 62–68. (Atenție la punctuație ! și la semnele dintre cuvinte !).

Pentru a veni în ajutorul autorilor, dăm cîteva prescurtări internaționale ale principalelor reviste din domeniul pneumologiei:

Am Rev resp Dis; Ann intern Med; Beitr Klin Tuberk; Brit J Dis Chest; Brit J Tuberc; Bull Un int Tuberc; Bull Wld Hlth Org; Dtsch med Wschr; Europ J Cancer; J franç Méd Chir Thor; Lancet; Méd Hyg; Nature (Lond); Nature (Paris); Nou Méd; Pneumoftiz; Poumon; Radiol Rev; Scand J resp Dis; Schweiz med Wschr; Sem Hôp (Paris); Sem Méd (B Aires); Thorax; Tubercle; Z Tuberk.

Pentru mai multe detalii privind întocmirea materialelor trimise spre publicare în "Pneumoftiziologia" se poate consulta anunțul "Recomandări către autori" publicat în nr. 3/1991 al revistei.

Scanned with OKEN Scanner

Calitatea de autor[1]

Numai persoanele care au contribuit la conținutul intelectual specific lucrării trebuie listate ca autori. Fiecare autor trebuie să îndeplinească toate următoarele trei criterii (astfel încât să-și poată asuma în mod public responsabilitatea pentru conținut):

1. a conceput și planificat activitatea care a condus la această lucrare și/sau a interpretat dovezile pe care le aduce;
2. a scris lucrarea (sau iconografia), sau a revizuit conținutul acesteia;
3. a aprobat versiunea finală.

Colectarea datelor prezentate în lucrare nu este, în sine, un criteriu pentru calitatea de autor. Persoanele care NU trebuie incluse printre autori sunt: persoane din conducere care nu au fost implicate direct în lucrare, medici care doar au indicat pacienți sau au interpretat investigații de rutină, tehnicieni care au oferit servicii de rutină sau persoane care au dat un ajutor tehnic la realizarea lucrării sau a iconografiei.

[1] după Annals of Internal Medicine, Jan 1988, pag. I-8, "Ethical and Legal Considerations: Criteria for Authorship"

Scanned with OKEN Scanner